Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 B

Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.02.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 14
Abkürzungsverzeichnis ... 17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 22
4.2 Methodik ... 56
4.2.1 Fragestellung ... 56
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 61
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 68
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 68
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 68
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 70
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 71
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 72
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 73
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 74
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 74
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 75
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 89
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 91
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 91
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 93
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 104
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 104
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 105
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 108
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 109
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 110
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 111
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 113
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 114
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 114
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 118
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 120

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 121
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 121
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 121
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 122
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 122
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 122
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 124
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 125
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 125
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 125
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 125
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 126
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 126
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 127
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 128
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 129
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 129
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen ... 130
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen ... 131
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen ... 134
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen ... 135
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 136
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 139
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 139
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 165
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 168
4.3.2.3.3.1 Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen ... 172
4.3.2.3.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen ... 183
4.3.2.3.3.3 Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen ... 194
4.3.2.3.3.4 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen ... 212
4.3.2.3.3.5 Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen ... 220
4.3.2.3.3.6 Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen ... 226

4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogen – weitere Untersuchungen 246
4.3.2.3.3.8 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen..... 262
4.3.2.3.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen..... 264
4.3.2.3.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen 272
4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen..... 280
4.3.2.3.3.12 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 287
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... 328
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 329
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 329
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 330
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 351
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 352
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 352
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 352
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 353
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten..... 353
4.6 Referenzliste..... 357
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 372
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 380
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 384
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 387
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 437
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 502
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen 534

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT 27
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien 29
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für die Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche 31
Tabelle 4-4: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX18-445-106 37
Tabelle 4-5: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 55
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT 61
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien 64
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für die Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche 66
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 117
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für<Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 119
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 120
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 122
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 122
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 123
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 123
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 124
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 126
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 126
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 126
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 127
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 130
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 130
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 135
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 136
Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 137
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 140
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 145
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 146
Tabelle 4-41: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set) ... 149

Tabelle 4-42: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set) 151

Tabelle 4-43: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set) 152

Tabelle 4-44: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set) 154

Tabelle 4-45: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX18-445-106 [Teil B]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 155

Tabelle 4-46: Demografie und Baseline-Charakteristika der Patienten in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden 157

Tabelle 4-47: Demografie und Baseline-Charakteristika der Patienten in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden 158

Tabelle 4-48: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX18-445-106 (Teil B) und VX19-445-107 168

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte, die in den adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor eingeschlossen werden – Studie VX19-445-116 und Studie VX14-809-109 170

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte, die in den indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – eingeschlossen werden – Studie VX18-445-106 (Teil B), Studie VX14-809-109, Studie VX13-809-011 (Teil B) und Studie VX15-661-113 (Teil B) 171

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen 172

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen 175

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 176

Tabelle 4-55: 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) 177

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109) 179

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B]

gegenüber den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] bzw. VX15-661-113 [Teil B]) ... 181

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen ... 183

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen ... 186

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 187

Tabelle 4-61: 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) ... 188

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109) ... 190

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] bzw. VX15-661-113 [Teil B]) ... 192

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen ... 194

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen ... 197

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) ... 198

Tabelle 4-67: 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) ... 199

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 - weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) ... 202

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) ... 203

Tabelle 4-70: 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) ... 204

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109) ... 206

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] bzw. VX15-661-113 [Teil B]) ... 208

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] bzw. VX15-661-113 [Teil B]) ... 210

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen ... 212

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen ... 214

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) ... 215

Tabelle 4-77: 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) ... 215

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109) ... 218

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen ... 220

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) ... 222

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (Cumulative TC Set; Verlängerungsstudie VX19-445-107) ... 223

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber der Studie VX14-809-109; deskriptive Gegenüberstellung) ... 224

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen ... 226

Tabelle 4-84: 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]) ... 229

Tabelle 4-85: 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]) ... 230

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen ... 231

Tabelle 4-87: 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]) ... 232

Tabelle 4-88: 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]) 234

Tabelle 4-89: 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) 235

Tabelle 4-90: 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]) 237

Tabelle 4-91: 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]) 240

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem” [Kinder-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109) 241

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109) 242

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] bzw. VX15-661-113 [Teil B]) 244

Tabelle 4-95: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogen – weitere Untersuchungen 246

Tabelle 4-96: 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]) 247

Tabelle 4-97: 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]) 250

Tabelle 4-98: 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]) 259

Tabelle 4-99: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen 262

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 263

Tabelle 4-101: 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)..... 263

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen..... 264

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen..... 266

Tabelle 4-104: 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])..... 267

Tabelle 4-105: 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)..... 268

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)..... 269

Tabelle 4-107: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen..... 272

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen..... 274

Tabelle 4-109: 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])..... 275

Tabelle 4-110: 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)..... 277

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)..... 278

Tabelle 4-112: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen..... 280

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen..... 282

Tabelle 4-114: 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])..... 283

Tabelle 4-115: 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) 284

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109) 285

Tabelle 4-117: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 287

Tabelle 4-118: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 290

Tabelle 4-119: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 291

Tabelle 4-120: 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]) 292

Tabelle 4-121: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 293

Tabelle 4-122: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 294

Tabelle 4-123: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 295

Tabelle 4-124: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 296

Tabelle 4-125: 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]) 298

Tabelle 4-126: 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]) 299

Tabelle 4-127: 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]) 300

Tabelle 4-128: 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]) 302

Tabelle 4-129: 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]) 304

Tabelle 4-130: 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]) 306

Tabelle 4-131: 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]) 312

Tabelle 4-132: 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]) 314

Tabelle 4-133: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 319

Tabelle 4-134: 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]) 320

Tabelle 4-135: 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]) 322

Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse 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]) 324

Tabelle 4-137: 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]) 326

Tabelle 4-138: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 328

Tabelle 4-139: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX18-445-106 334

Tabelle 4-140: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 351

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX18-445-106 – weitere Untersuchungen 437

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX19-445-107 – weitere Untersuchungen 449

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX19-445-116 – weitere Untersuchungen 456

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-809-109 – weitere Untersuchungen 466

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX13-809-011 – weitere Untersuchungen 476

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-661-113 – weitere Untersuchungen 485
Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX18-445-106 503
Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX19-445-107 507
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX19-445-116 511
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-809-109 515
Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX13-809-011 519
Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-661-113 523

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Netzwerk des adjustierten indirekten Vergleichs von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren 98

Abbildung 4-2: Netzwerk der indirekten Vergleiche für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation 100

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche 134

Abbildung 4-8: Verlauf der absoluten Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107) 178

Abbildung 4-9: Verlauf der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107) 189

Abbildung 4-10: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107) 200

Abbildung 4-11: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107) 201

Abbildung 4-12: Verlauf der absoluten Veränderung des Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107) 205

Abbildung 4-13: Verlauf der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107) 217

Abbildung 4-14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 233

Abbildung 4-15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 234

Abbildung 4-16: 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) 236
Abbildung 4-17: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 238
Abbildung 4-18: 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]) 239
Abbildung 4-19: 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]) 239
Abbildung 4-20: 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]) 252
Abbildung 4-21: 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]) 253
Abbildung 4-22: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 253
Abbildung 4-23: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 254
Abbildung 4-24: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 254
Abbildung 4-25: 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]) 255
Abbildung 4-26: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 255
Abbildung 4-27: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 256
Abbildung 4-28: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 256
Abbildung 4-29: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörung“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 257

Abbildung 4-30: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 257
Abbildung 4-31: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 258
Abbildung 4-32: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B]) 258
Abbildung 4-33: 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]) 259
Abbildung 4-34: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten >40 Jahre 354
Abbildung 4-35: Ein- und Zweijahresmortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV_1% 356
Abbildung 4-36: Flow-Chart der Studie VX18-445-106 – weitere Untersuchungen 448
Abbildung 4-37: Flow-Chart der Studie VX19-445-107 – weitere Untersuchungen 455
Abbildung 4-38: Flow-Chart der Studie VX19-445-116 – weitere Untersuchungen 465
Abbildung 4-39: Flow-Chart der Studie VX14-809-109 – weitere Untersuchungen 475
Abbildung 4-40: Flow-Chart der Studie VX13-809-011 – weitere Untersuchungen 484
Abbildung 4-41: Flow-Chart der Studie VX15-661-113 (Teil A) – weitere Untersuchungen 500
Abbildung 4-42: Flow-Chart der Studie VX15-661-113 (Teil B) – weitere Untersuchungen 501

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALP	Alkalische Phosphatasen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce/AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
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
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
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)

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FE-1	Fäkale Elastase-1 (fecal elastase-1)
FEF_{25-70}	Maximale exspiratorischer Fluss bei 25%-70% der forcierten Vitalkapazität bzw. maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 25%-70% der forcierten Vitalkapazität
FEF_{25-75}	Maximale exspiratorischer Fluss bei 25%-75% der forcierten Vitalkapazität bzw. maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 25%-75% der forcierten Vitalkapazität
FET	Forcierte Ausatemzeit (forced expiratory time)
FEV_1	Forciertes Einsekundenvolumen
FEV_1%	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
FVC	Forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity)
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
LUM	Lumacaftor
MBW-Test	Gasauswaschtest (Multiple-Breath Washout Test)

Abkürzung	Bedeutung
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
NA	Not applicable
NCA	Nicht-kompartmentale Analyse (non-compartmental analysis)
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OLE	Open-label Extension
PD	Pharmakodynamik
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PEF	Peak Expiratory Flow
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)
RF	Restfunktion (residual function)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stephens-Johnson-Syndrom
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries

Abkürzung	Bedeutung
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
TEN	Toxisch epidermale Nekrolyse
TEZ	Tezacaftor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
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 Kaftrio® ist eine Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor[1]), welches als Kombinationstherapie mit Ivacaftor gegeben wird (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor])[2] [1, 2]. 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 erweitertet. 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 B umfasst dabei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Diese werden fortlaufend auch kurz bezeichnet als Patienten mit hF508del-Mutation.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, mit hF508del-Mutation, gegenüber der zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) [5, 6]. Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine

[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.

[2] In den nachfolgenden Tabellen wird Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur besseren Lesbarkeit analog zu den Studienunterlagen nur mit IVA/TEZ/ELX abgekürzt.

Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V vereinbart [7, 8].

Patientenpopulation

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (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 B wird diejenige Teilpopulation adressiert, die eine hF508del-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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2].

Als zVT für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, werden sowohl die CFTR-Modulator-Kombinationstherapie

Lumacaftor/Ivacaftor als auch die alternative CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen. Beide Therapien wurden im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit gleichem Genotyp als zVT festgelegt (Beratungsanforderung 2019-B-257) [9]. Vertex geht davon aus, dass diese beiden zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand haben. Lumacaftor/Ivacaftor ist seit Oktober 2015 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zugelassen. Im Januar 2018 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist seit Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, zugelassen. Im November 2020 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert.

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

Bei allen Patienten mit CF sollte eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best Supportive Care (BSC) erfolgen – auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren [9]. 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. Im vorliegenden Modul 4 B wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination weiterhin als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezeichnet.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Morbidität

- Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$[3]
- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter
  - Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI)

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

  - 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 (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

Die Nutzenbewertung erfolgt durch die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einarmigen Studie VX18-445-106, die Grundlage für die Zulassungserweiterung war. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie VX19-445-107 dargestellt, bei der es sich um eine Verlängerungsstudie zur Studie VX18-445-106 handelt. Zudem werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse indirekter Vergleiche sowie die vorliegende Evidenz der Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation herangezogen (eine 24-wöchige randomisierte kontrollierte Studie [randomized controlled trial, RCT] vs. der zVT). Direkte vergleichende Evidenz gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegt nicht vor und kann daher in diesem Nutzendossier nicht dargestellt werden.

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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	E1	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen 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: • 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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
	Für Patienten ≥30 kg: • 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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]			
Vergleichs-therapie	Im Anwendungsgebiet zugelassene CFTR-Modulatoren (Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor)	E3	Andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • 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
Publikations-typ	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

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.

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	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	E1	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen 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: • 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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2] Für Patienten ≥30 kg: • 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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Vergleichs-therapie	Nicht zutreffend	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • 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
Publikations-typ	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

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.

Für die Selektion von RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche wurden die nachfolgenden in Tabelle 4-3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für die Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	E1	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen oder Patienten mit CF, einem anderem Genotyp als homozygot und die <6 oder >11 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Zwei Kombinationstabletten aus Lumacaftor/Ivacaftor (mit 100 mg Lumacaftor/ 125 mg Ivacaftor), im Abstand von 12 Stunden [10] oder Für Patienten <30 kg: • eine Kombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (mit jeweils 50 mg Tezacaftor/ 75 mg Ivacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [11] Für Patienten ≥30 kg: eine Kombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (mit jeweils 100 mg Tezacaftor/ 150 mg Ivacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [11]	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	BSC	E3	Andere Vergleichstherapie	A3

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • 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
Publikations-typ	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
a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und für die Ergebnisse vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 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 Standardabweichung [standard deviation, SD]) zwischen Studienbeginn und -ende

als auch mittels Least Squares (LS)-Schätzung als Ergebnisse eines Mixed Model Repeated Measures (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 Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapiers an Responseschwellen im Fall stetiger Daten [12]. 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 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 [12].

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

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Der adjustierte indirekte Vergleich basiert auf einem Vergleich der Studien VX19-445-116 zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und VX14-809-109 zu

Lumacaftor/Ivacaftor. Hierbei handelt es sich um einen mutationsübergreifenden Vergleich, dem die Rationale zugrunde liegt, dass der pathophysiologische Phänotyp (z. B. Progressionsgeschwindigkeit, Symptomlast und -Ausprägung) von Patienten mit F508del/MF-Mutation mit dem von Patienten mit hF508del-Mutation vergleichbar ist [13]. Dies geht zusätzlich aus den Baseline-Charakteristika der Zulassungsstudie von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Patienten von 6 bis 11 Jahren (Studie VX18-445-106) hervor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1 Modul 4 A und Modul 4 B dieses Dossiers). Zudem ist aufgrund der F508del-CFTR abhängigen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) nicht davon auszugehen, dass der Effekt von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit F508del/MF-Mutation stärker ist als bei Patienten mit hF508del-Mutation. Dies ist auch im Rahmen klinischer Studien bestätigt worden (Studie VX17-445-102, VX17-445-103, VX18-445-106 [14-16]). Die Ergebnisse der Studie VX19-445-116, welche ausschließlich CF-Patienten mit F508del/MF-Mutation eingeschlossen hatte, können somit als konservative Schätzung der Effekte von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten mit hF508del-Mutation erachtet werden. In Studie VX14-809-109 zu Lumacaftor/Ivacaftor waren CF-Patienten mit hF508del-Mutation eingeschlossen. Die Analysen werden unter Verwendung relevanter Daten zum Analysezeitpunkt 24 Wochen anhand der Methodik nach Bucher et al. [17] durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik kann Abschnitt 4.2.5.6 entnommen werden.

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Die indirekten Vergleiche basieren auf der Zulassungsstudie VX18-445-106, sowie einarmigen Studien und einzelnen Studienarmen aus RCT. Sie beinhalten spezifische, paarweise Vergleiche zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Die Analysen werden unter Verwendung relevanter Daten zum Analysezeitpunkt 24 Wochen aus klinischen Phase-III-Studien für jede der zuvor genannten Wirkstoffkombinationen in der relevanten Patientenpopulation mit hF508del-Mutation durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik kann Abschnitt 4.2.5.6 entnommen werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf Grundlage der einarmigen Studie VX18-445-106 abgeleitet; zudem werden Ergebnisse indirekter Vergleiche herangezogen. Die Ergebnisse der Studie VX18-445-106 werden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt. Die Studie bildete für das Zulassungsverfahren der EMA im vorliegenden Anwendungsgebiet die Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses [18]. In Abschnitt 4.3.2.3.3 werden außerdem die Ergebnisse der Verlängerungsstudie Studie VX19-445-107 präsentiert, deren Basis die Patienten der Studie VX18-445-106 bilden. Es ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Studiendaten (sowohl der Studie VX18-445-106 als auch der

Studie VX19-445-107[4]) 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 Abschnitt 4.3.2.3.3 werden ebenfalls die indirekten Vergleiche detailliert dargestellt. Aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen aller in die indirekten Vergleiche eingeschlossenen Studien, ist auch für diese Studien von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegt in diesem Anwendungsgebiet bereits ein bestätigter Zusatznutzen von erheblichen Ausmaß für Patienten ab 12 Jahren vor [7, 19]. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wird im Folgenden diskutiert:

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics der EMA [20] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert [21].

Der im vorliegenden Dossier angestrebte Evidenztransfer beinhaltet die Übertragung der Evidenz von Daten von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Patienten ab 12 Jahren) mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind [22, 23] auf Kinder mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Generell wird für einen Evidenztransfer eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

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

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit der Zusatznutzen für die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich mithilfe eines Evidenztransfers eingeschätzt werden kann:

[4] 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.

Kriterium 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersstufen mit der gleichen Mutation

Die Patienten der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) haben den gleichen krankheitsverursachenden Genotyp im CFTR-Gen wie Patienten ab 12 Jahren. Die Populationen unterscheiden sich also lediglich hinsichtlich ihres Alters. Innerhalb der Patienten ab 12 Jahren zeigten sich zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit. Dies wurde in der Subgruppenanalyse nach Alter bestätigt, es zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen [22, 23].

Im Rahmen der Studie VX18-445-106 wurde in Teil A die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersucht und für Patienten von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation die adäquate, körpergewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass mit dieser vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 18 Jahren erreicht werden [24]. Damit sind für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Patientenkollektiv im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer zuvor bei Patienten ab 12 Jahren gezeigt werden konnten. Demnach ist hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist und das Kriterium 1 der Vergleichbarkeit erfüllt ist.

Kriterium 2: Das Erscheinungsbild der CF ist gleich bei Patienten mit der gleichen Mutation

Die CF ist eine genetische Erkrankung, die durch einen Defekt im CFTR-Gen verursacht wird, was zu einer Fehlregulation des Chloridionentransportes führt, von dem mehrere Organsysteme betroffen sind [25]. Dieser Defekt ist bereits vor Geburt vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit [26-28]. Je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) wird der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen Schäden und der Pankreasschäden) vorherbestimmt. Dabei sind die Symptome und die Schnelle des Progresses der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp [29].

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter [30, 31]. Schon Kleinkinder und Kinder mit CF zeigen Manifestationen der CFTR-Fehlfunktion, die zu Ernährungsdefiziten, Pankreasinsuffizienz, strukturellen und funktionellen Lungenschäden und angeborenem Fehlen der Samenleiter führen [26, 31]. Die Erkrankung der Lunge ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Die bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit bestehenden pathophysiologischen Veränderungen der Atemwege setzen sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigen sich in der Jugend sowie im Erwachsenenalter [32-34]. Im Schulalter kommt es bei der Mehrzahl von CF-Patienten bereits zu Bronchiektasen, diese werden häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B.

Lungenüberblähung (Air trapping) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) [30, 31, 35, 36]. Obwohl die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig ist, lassen sich die strukturellen Veränderungen der bereits manifestierten Lungenerkrankung und eventuell bestehende Beeinträchtigungen des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen mittels $LCI_{2,5}$ erfassen [30, 37]. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn und somit die Sekundärprävention bei jungen CF-Patienten ist entscheidend: Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [38-41]. Lebensverkürzende Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen und irreversible Organschäden, insbesondere an Lunge und Pankreas, können verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [30, 31, 42].

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der jedoch durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Die Krankheitsursache (Defekt im CFTR-Gen, der Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursacht) und die Mechanismen der multiplen Organschädigungen sind über die Lebenszeit der CF-Patienten identisch. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Hintergründe [43]. Das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit ist erfüllt.

Kriterium 3: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist bei CF-Patienten mit homozygoter F508del-Mutation von älteren auf jüngere Patientengruppen übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX18-445-106 für das vorliegende Anwendungsgebiet werden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt. Eine kurze Übersicht der Studienergebnisse findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-139.

Tabelle 4-4: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX18-445-106

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Morbidität		
Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$	-2,00±0,34 [-2,69; -1,31]; p<0,0001	-
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)	12,01±1,95 [7,99; 16,02]; p<0,0001	-

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung des BMI	1,14±0,26 [0,58; 1,71]; p=0,0008	-
Absolute Veränderung des BMI z-Score	0,41±0,10 [0,18; 0,63]; p=0,0018	-
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	0,23±0,08 [0,06; 0,40]; p=0,0110	-
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	0,00±0,05 [-0,11; 0,11]; p=0,9886	-
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	-68,89±2,35 [-73,87; -63,92]; p<0,0001	-
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	-	0/29 (0)
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens		
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Kinder-Version]	5,59±1,45 [2,59; 8,59]; p=0,0008	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: 16/29 (55,2) Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 5/29 (17,2)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Eltern-Version]	7,02±1,37 [4,20; 9,84]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: 15/29 (51,7) Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 8/29 (27,6)

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme" des CFQ-R [Eltern-Version]	17,94±2,94 [11,89; 24,00]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 14/29 (48,3)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome" des CFQ-R [Kinder-Version]	9,56±2,49 [4,39; 14,72]; p=0,0009	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 9/29 (31,0)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome" des CFQ-R [Eltern-Version]	10,68±2,14 [6,29; 15,08]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 9/29 (31,0)
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]	0,82±2,25 [-3,81; 5,46]; p=0,7169	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 3/29 (10,3)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden" des CFQ-R [Eltern-Version]	3,20±1,50 [0,12; 6,27]; p=0,0424	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 5/29 (17,2)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität" des CFQ-R [Eltern-Version]	4,72±1,48 [1,69; 7,76]; p=0,0036	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 2/29 (6,9)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage" des CFQ-R [Kinder-Version]	3,48±1,47 [0,47; 6,50]; p=0,0253	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 3/29 (10,3)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage" des CFQ-R [Eltern-Version]	1,79±0,94 [-0,16; 3,74]; p=0,0701	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 1/29 (3,5)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen" des CFQ-R [Kinder-Version]	2,60±2,39 [-2,33; 7,53]; p=0,2879	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 6/29 (20,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion" des CFQ-R [Eltern-Version]	3,58±2,28 [-1,11; 8,27]; p=0,1286	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 5/29 (17,2)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild" des CFQ-R [Kinder-Version]	3,54±1,16 [1,16; 5,93]; p=0,0051	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 2/29 (6,9)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild" des CFQ-R [Eltern-Version]	2,59±2,34 [-2,24; 7,43]; p=0,2792	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 4 /29 (13,8)

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Kinder-Version]	-0,95±2,48 [-6,13; 4,22]; p=0,7048	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 2/29 (6,9)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Eltern-Version]	4,09±2,79 [-1,63; 9,81]; p=0,1537	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 7/29 (24,1)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung" des CFQ-R [Kinder-Version]	4,65±2,56 [-0,62; 9,92]; p=0,0813	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 6/29 (20,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung" des CFQ-R [Eltern-Version]	6,04±3,18 [-0,51; 12,58]; p=0,0690	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 8/29 (27,6)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung" des CFQ-R [Eltern-Version]	9,74±1,65 [6,32; 13,17]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 10/29 (34,5)
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	-	0/29 (0)
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit UE	-	29/29 (100)
Anzahl der Patienten mit SUE	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)	-	1/29 (3,5)
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	-	21/29 (72,4)
Husten	-	15/29 (51,7)
Schmerzen im Oropharynx	-	5/29 (17,2)
Rhinorrhoe	-	4/29 (13,8)
Nasenverstopfung	-	3/29 (10,3)

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	-	10/29 (34,5)
Ausschlag	-	4/29 (13,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	-	14/29 (48,3)
Abdominalschmerz	-	6/29 (20,7)
Schmerzen Oberbauch	-	3/29 (10,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	-	16/29 (55,2)
Virale Infektion der oberen Atemwege	-	6/29 (20,7)
Grippe	-	3/29 (10,3)
Infektion der oberen Atemwege	-	3/29 (10,3)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	-	9/29 (31,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	5/29 (17,2)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	-	10/29 (34,5)
Kopfschmerzen	-	10/29 (34,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	-	4/29 (13,8)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	-	4/29 (13,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	-	3/29 (10,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	-	4/29 (13,8)
Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse		
Erhöhte Transaminasewerte	-	5/29 (17,2)

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Hautausschlag	-	8/29 (27,6)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	-	0/29 (0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren sind in Modul 4 B des bereits bewerteten Dossiers „Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind“ ausführlich dargestellt und beruhen auf den beiden RCT VX17-445-103 und VX18-445-109 [22, 23, 44-47]. Für diese Patienten hat der G-BA auf Basis der RCT VX18-445-109 der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen [7, 19]. In dieser Nutzenbewertung wurden analog zum vorliegenden Dossier Daten zur Lungenfunktion (FEV_1%), zu Wachstumsparametern (BMI, Körpergewicht), zur Schweißchlorid-Konzentration, zu pulmonalen Exazerbationen, zur Symptomatik (Domänen zur Symptomatik des CFQ-R [„Atmungssystem“, „gastrointestinale Symptome“, „Gewichtsprobleme“]), zur gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R [„körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“]) sowie zur Sicherheit/Verträglichkeit (Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten, Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT, Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse [erhöhte Transaminasewerte, Hautauschlag und infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose]) präsentiert. Für Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, können hinreichend ähnliche Ergebnisse wie für Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation beobachtet werden. Das Kriterium 3 der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit ist hiermit erfüllt.

Zusammenfassend können alle drei Kriterien (identischer Wirkmechanismus, identisches Erscheinungsbild und Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit) für einen Evidenztransfer als zutreffend angesehen werden. Auch die Mindestvoraussetzungen des G-BA (identisch zugrundeliegende genetische Ursachen der Erkrankung, eine vergleichbare Pathopysiologie, vergleichbare pharmakokinetische Parameter, sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit) werden erfüllt [48], so dass nachfolgend die Evidenz für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, für die Einschätzung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Im Folgenden wird der Zusatznutzen für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für das Gesamtkollektiv (Studienergebnisse der Zulassungsstudie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107, indirekte Vergleiche sowie Evidenztransfer von Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) 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 [37, 49, 50]. 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 [39]. Die mittlere absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX18-445-106 -2,00 ([95%-Konfidenzintervall (KI)]: [-2,69; -1,31]; p<0,0001). Für die Patienten sinken somit unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die mittleren Werte statistisch signifikant um 2 komplette Lungenvolumina, die umgewälzt werden müssen, um das Markergas auf 2,5% (ein Vierzigstel) seiner Ausgangskonzentration zu senken (p<0,0001). Dies entspricht einer deutlichen, patientenrelevanten Verbesserung der Ventilationshomogenität und somit der Lungenfunktion. In der Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106 (Studie VX19-445-107) hielt dieser Effekt bei den Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation an (-1,91 ([95%-KI]: [-2,28; -1,54])).

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung um mehr als ein komplett umzuwälzendes Lungenvolumen ($LCI_{2,5}$: ΔLS Mittelwert (MW) -1,2 ([95%-KI]: [-1,7; -0,6])). Auch im indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX18-445-106 zeigt sich eine statistisch

signifikante Verbesserung des $LCI_{2,5}$ ($LCI_{2,5}$: ΔLS MW -0,89 ([95%-KI]: [-1,60; -0,18]; p=0,0148)[5].

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)

Das mittels Spirometrie erhobene forcierte Einsekundenvolumen (FEV_1) kann ebenfalls wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF liefern. Die mittlere absolute Veränderung des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX18-445-106 12,01 Prozentpunkte ([95%-KI]: [7,99; 16,02]; p<0,0001); das Ergebnis ist statistisch signifikant. Demnach kann auch mit dieser Messmethode unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine statistisch signifikante Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen werden. In der Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106 (Studie VX19-445-107) bestätigte sich dieses Ergebnis für die Patienten mit hF508del-Mutation (12,2 Prozentpunkte ([95%-KI]: [7,8; 16,6])). Eine mittlere Verbesserung von 12 Prozentpunkten im absoluten FEV_1% über die hier beobachtete Behandlungsdauer stellt für die Patienten ein 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 hF508del-Mutation mit einer noch guten Lungenfunktion (wie die Patienten in dieser Studie) erfahren einen stetigen Lungenfunktionsverlust von ca. 4% pro Jahr [51]. Somit ist eine anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion auf möglichst hochnormale Werte für so lange wie möglich von großer prognostischer Bedeutung. Zudem bedeutet, aufgrund der prädiktiven Wertigkeit von FEV_1 für die Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4), das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung von mehr als 8 Prozentpunkten im absoluten FEV_1% (ΔLS MW 8,6 ([95%-KI]: [4,1; 13,1])). Auch im indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX18-445-106 zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des FEV_1% (FEV_1%: ΔLS MW 11,5 ([95%-KI]: [7,9; 15,1]; p<0,0001). Eine statistisch signifikante Verbesserung des FEV_1% zeigte sich auch im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (FEV_1%: ΔLS MW 10,0 ([95%-KI]: [6,0; 13,9]; p<0,0001)). Ähnliche Ergebnisse wie bei dem zuvor beschriebenen indirekten Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurden auch bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beobachtet (VX18-445-109 Differenz der

[5] Für den Endpunkt $LCI_{2,5}$ ist kein indirekter Vergleich basierend auf der Studie VX18-445-106 gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) möglich, da der Endpunkt $LCI_{2,5}$ in der Studie zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX15-661-113) nur im Rahmen einer explorativen Substudie erhoben wurde und nur eine unzureichende Anzahl an verwertbaren Tests vorlag.

adjustierten mittleren Änderung FEV_1% anhand MMRM-Analyse: 10,15 [8,18; 12,12], p<0,001) [46, 47].

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 [52-54]. Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, daher sollte das Ziel eine Stabilisierung oder Verbesserung sein.

In der Studie VX18-445-106 ergab sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anhand der MMRM-Analyse eine mittlere absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 um 1,14 kg/m², die statistisch signifikant ist ([95%-KI]: [0,58; 1,71]; p=0,0008). Dieser positive Effekt blieb auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten: Beim z-Score des BMI betrug die mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse 0,41, die ebenfalls signifikant ist ([95%-KI]: [0,18; 0,63]; p=0,0018). Es ist hervorzuheben, dass die deutliche absolute Verbesserung von 1,14 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/m^2 ([95%-KI]: [0,96; 1,57]) bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation). Auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung blieb der positive Effekt erhalten (mittlere absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score anhand der MMRM-Analyse von 0,34 ([95%-KI]: [0,22; 0,45] bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation)) und das Gewicht konnte stabilisiert werden. Die Stabilisierung des Gewichts (≥50 BMI-Perzentile) ist ein wichtiges Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen [55, 56].

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 0,23 ([95%-KI]: [0,06; 0,40]; p=0,0110).

Die Daten zum z-Score der Körpergröße deuten darauf hin, dass unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die meisten Patienten ein physiologisches Wachstum zeigen (mittlere absolute Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse: 0,00 ([95%-KI]: [-0,11; 0,11]; p=0,9886)), daher kann von einer Stabilisierung des Wachstums ausgegangen werden. 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).

In der Gesamtschau zeigen die zuvor beschriebenen Studiendaten eine Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) der Wachstumsparameter und somit ergibt sich insgesamt eine verbesserte Entwicklung der Patienten.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt sowohl für den BMI als auch für den BMI z-Score eine statistisch signifikante Verbesserung (BMI: ΔLS MW 0,5 ([95%-KI]: [0,2; 0,9]); BMI z-Score: ΔLS MW 0,2 ([95%-KI]: [0,1; 0,4])). Auch im indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX18-445-106 zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Wachstumsparameter (BMI z-Score: ΔLS MW 0,29 ([95%-KI]: [0,13; 0,46]; p=0,0004); Körpergewicht z-Score: ΔLS MW 0,20 ([95%-KI]: [0,08; 0,31]; p=0,0006)). Eine statistisch signifikante Verbesserung zeigte sich auch im Vergleich gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (BMI z-Score: ΔLS MW 0,42 ([95%-KI]: [0,24; 0,59]; p<0,0001); Körpergewicht z-Score (ΔLS MW 0,28 ([95%-KI]: [0,16; 0,40]; p<0,0001)). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Patienten ab 12 Jahren unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beobachtet (Studie VX18-445-109 Differenz der adjustierten mittleren Änderung BMI anhand MMRM-Analyse: 1,44 [1,07; 1,82]; p<0,0001) [46, 47].

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Schweißchlorid-Konzentration wird zur konfirmatorischen 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 [57] und auf Populationsebene zudem mit der Mortalität von CF-Patienten assoziiert ist [58]. 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 [59-61]. 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 [59-61]. Diese Einschätzung kann entsprechend auch auf die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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 [7, 8, 19, 52, 54, 62-66]. Die Schweißchlorid-Konzentration fiel in der Studie VX18-445-106 nach 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 68,89 mmol/L (mittlere

absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse: -68,89 mmol/L ([95%-KI]: [-73,87; -63,92]; p<0,0001)). Der Messwert unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegt deutlich unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L [67] und zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei diesen Patienten in den gewählten, körpergewichtsabhängigen Dosierungen, eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR-Kanalprotein hat, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Aktivität durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) spricht. Der deutliche und statistisch signifikante Abfall der Schweißchlorid-Konzentration zeigt darüber hinaus, dass die Wahl der gewichtsabhängigen Dosierung eine adäquate Exposition gewährleistet. Die Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration hielt in der Verlängerungsstudie an (mittlere absolute Veränderung bei Patienten mit hF508del-Mutation zu Woche 48 anhand der MMRM-Analyse: -73,3 mmol/L ([95%-KI]: [-77,5; -69,2])).

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung der Schweißchlorid-Konzentration um 28,2 mmol/L (ΔLS MW -28,2 ([95%-KI]: [-32,9; -23,4])). Im direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren konnte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration gezeigt werden (Studie VX18-445-109 Differenz der adjustierten mittleren Änderung Schweißchlorid-Konzentration anhand MMRM-Analyse: -42,78 [-46,25; -39,31], p<0,001) [46, 47].

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 [68-72]. 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 [73]. 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 [39]. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [38-41]. Lebensverkürzende Komplikationen wie z. B. pulmonale Exazerbationen können so verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [30, 31, 42]. In der Studie VX18-445-106 wies kein Patient eine pulmonale Exazerbation auf; dementsprechend wies auch kein Patient mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation oder mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. In der

Verlängerungsstudie VX19-445-107, bei der sowohl Patienten mit hF508del-Mutation als auch Patienten mit F508del/MF-Mutation betrachtet wurden, trat nach einer weiteren 24-wöchigen Behandlung (Behandlungswoche 48) mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lediglich bei einem[6] von 66 Patienten mindestens eine pulmonale Exazerbation auf (1,5%). 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 [74]. Durch einen frühen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren kann eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale Exazerbationen des adjustierten indirekten Vergleichs von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 sind im Abschnitt Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT dargestellt. Ein indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beiden zVT Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) basierend auf der Studie VX18-445-106 wurde für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen aufgrund der kleinen Stichprobengrößen und Unterschiede in der Datenerhebung bei den eingeschlossenen Studien nicht durchgeführt. Anstelle dessen wurde der nachfolgende deskriptive Vergleich der Ereignisraten der pulmonalen Exazerbationen zwischen den Studien durchgeführt, wo möglich: Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wies in der Studie VX18-445-106 keiner der 29 Patienten mit hF508del-Mutation mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Dementsprechend wies auch kein Patient mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation oder mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor hingegen wiesen in der Studie VX14-809-109 20 von 103 Patienten (19,4%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Sieben Patienten (6,8%) wiesen mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 8 Patienten (7,8%) wiesen mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf.

Die Daten der Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation zeigen im direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine statistisch signifikante Verbesserung der pulmonalen Exazerbationen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-

[6] 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 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.

445-109 Relatives Risiko (RR): 0,28 [0,15; 0,53]; p<0,001)[7] [46, 47]. Hierbei handelt es sich gemäß G-BA um eine nachweisliche Verbesserung des Gesundheitszustands, die patientenrelevant ist [45] und die vom G-BA zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation herangezogen wurde [75].

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],) waren durchwegs positive Änderungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Studie VX18-445-106 zu verzeichnen. Zudem waren alle Veränderungen statistisch signifikant:

In der Domäne „Atmungssystem” ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 5,59 Punkten ([95%-KI]: [2,59; 8,59]; p=0,0008) in der Kinder-Version und von 7,02 Punkten ([95%-KI]: [4,20; 9,84]; p<0,0001) in der Eltern-Version. In der Domäne „Gewichtsprobleme“ ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 17,94 Punkten ([95%-KI]: [11,89; 24,00]; p<0,0001). In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 9,56 Punkten ([95%-KI]: [4,39; 14,72]; p=0,0009) in der Kinder-Version und von 10,68 Punkten ([95%-KI]: [6,29; 15,08]; p<0,0001) 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.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt für die Symptomatik in der betrachteten Domäne „Atmungssystem” des CFQ-R [Kinder-Version] vergleichbare Effekte (ΔLS MW 3,0 ([95%-KI]: [-2,2; 8,1]) bzw. RR für die Responderanalyse 1,7 ([95%-KI]: [1,0; 3,0]). Auch im indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beiden zVT Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) basierend auf der Studie VX18-445-106 war die Symptomatik (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]) zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vergleichbar (Lumacaftor/Ivacaftor: ΔLS MW 3,2 ([95%-KI]: [-0,6; 7,0]; p=0,0969); Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor): ΔLS MW 2,5 ([95%-KI]: [-1,7; 6,6]; p=0,2412)).

[7] In der Studie VX18-445-109 wurden pulmonale Exazerbationen ausschließlich als UE über den PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose erhoben.

Im direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation konnten in der Symptomatik statistisch signifikante positive Effekte beobachtet werden (Domäne „Atmungssystem“ und „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R[8]) [46, 47]. Diese Vorteile sowie die Vorteile bei dem Endpunkt pulmonale Exazerbation wurden vom G-BA als relevante Effekte eingestuft und zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation herangezogen [75].

Fazit zur Morbidität

Insgesamt wird unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der Gesundheitszustand der Patienten mit hF508del-Mutation nachweislich verbessert. Für die **Kategorie Morbidität** liegt für diese Patienten daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor, der vor allem in der Verbesserung der Lungenfunktion, der Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, der niedrigen Rate an pulmonalen Exazerbationen 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 der Kinder-Versionen des CFQ-R waren in der Studie VX18-445-106 bei zwei von sechs der Versionen signifikante Änderungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zu verzeichnen (Domäne „Gefühlslage“: mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,48 Punkten [0,47; 6,50]; p=0,0253; Domäne „Körperbild”: mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,54 Punkten [1,16; 5,93]; p=0,0051). Bei den Domänen zur Lebensqualität der Eltern-Version des CFQ-R waren bei drei von acht der Versionen signifikante Änderungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zu beobachten (Domäne „körperliches Wohlbefinden“: mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,20 Punkten [0,12; 6,27]; p=0,0424; Domäne „Vitalität”: mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 4,72 Punkten [1,69; 7,76]; p=0,0036; Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung”: mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 9,74 Punkten [6,32; 13,17]; p<0,0001). In

[8] Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene wurden gemeinsam ausgewertet.

Zusammenschau der Ergebnisse des CFQ-R zur Lebensqualität in der Studie VX18-445-106 ergeben sich statistisch signifikante Vorteile in diversen Domänen.

Für Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation konnten unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Vorteile gegenüber der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gezeigt werden: In den Domänen „körperliches Wohlbefinden", „Vitalität", „Rollenfunktion", „Therapiebelastung" sowie „subjektive Gesundheitseinschätzung" ergaben sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) [46, 47][9]. Der Vorteil in den Domänen „körperliches Wohlbefinden", „Vitalität", „Rollenfunktion", „Therapiebelastung" und „subjektive Gesundheitseinschätzung" des CFQ-R wurde vom G-BA als relevanter Effekt eingestuft und zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren herangezogen [75].

Unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kommt es zu einer Verbesserung der Lebensqualität für Patienten mit hF508del-Mutation. In der Gesamtschau der Ergebnisse der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** ist ein **beträchtlicher Zusatznutzen** festzustellen.

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Es trat im Studienverlauf der Studie VX18-445-106 (Anwendungsgebiet B) sowie während der Verlängerungsphase (Studie VX19-445-107) kein Todesfall auf. Ebenso kam es bei den Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Studienverlauf der Studie VX18-445-109 zu keinem Todesfall [46, 47].

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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Zielpopulation der CF-Patienten zeigen.

Eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Zulassungsstudie VX18-445-106, im Dossier in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt) und den zVT Lumacaftor/Ivacaftor (Studie VX14-809-109) bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX16-661-115) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten (aus dem Datenregister des UK CF Registry [76]) beruht, zeigt, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen

[9] Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene wurden gemeinsam ausgewertet.

kann. Die Überlebensvorteile erweisen sich als umso ausgeprägter, je früher mit der Behandlung begonnen wird [77].

Für Patienten mit einem Beginn ihrer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr ergibt das Modell im Vergleich zu den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen geschätzten Zugewinn von durchschnittlich 14,0 Lebensjahren (lebenslange Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100%) bzw. von durchschnittlich 14,2 Lebensjahren (lebenslange Behandlung und eine Therapiepersistenz von 99,89%).

Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von durchschnittlich mindestens 14 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 den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lediglich 48,2 bzw. 52,2 Jahre beträgt [77]. 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

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von UE zeigten sich im Rahmen der Studie VX18-445-106 keine Auffälligkeiten. Es traten keine SUE oder UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Lediglich ein Patient wies ein schweres UE (Grad 3 oder 4) auf. Auch während einer weiteren 24-wöchigen Behandlung (Verlängerungsstudie VX19-445-107) zeigte sich, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt eine statistisch signifikant geringere Anzahl an Patienten mit UE unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (RR 0,9 ([95%-KI]: [0,8; 1,0]). Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit SUE zeigte sich kein Unterschied (RR 0,4 ([95%-KI]: [0,1; 1,4])). In der Studie VX19-445-116 wies ein Patient ein UE auf, das zum Abbruch der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) führte. Im Placebo-Arm traten hingegen keine UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Aufgrund des nicht berechenbaren RR in Studie VX19-445-116 für das Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde zwischen der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT

In der Studie VX18-445-106 traten am häufigsten die UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (72,4%) auf, wobei das häufigste PT Husten (51,7%) war. Auch Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten häufig auf (55,2%) sowie UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (48,3%).

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

Bei der Detailanalyse aller UE nach SOC und PT für die Studie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 ergaben sich keine Auffälligkeiten. Vielmehr unterstreichen die Daten die Wichtigkeit einer frühen Intervention mit einem CFTR-Modulator im Kindesalter. So traten bei CFTR-Modulator vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die nicht mit einem CFTR-Modulator vorbehandelt waren, seltener UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (50% vs. 93,3%) sowie der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (28,6% vs. 66,7%) auf. Auch das PT Husten kam bei den vorbehandelten Patienten deutlich seltener vor (28,6% vs. 73,3%).

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der Anzahl an Patienten mit infektiösen pulmonalen Exazerbationen der zystischen Fibrose (RR 0,1 ([95%-KI]: [0,0; 0,4])).

Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse

Während der Studie VX18-445-106 wiesen 17,2% der Patienten erhöhte Transaminasewerte auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer. Einen Hautausschlag wiesen 27,6% der Patienten auf; auch hier war kein Ereignis schwerwiegend oder schwer. Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose traten nicht auf. Unter der 24-wöchigen Verlängerung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Verlängerungsstudie VX19-445-107) verringerte sich die Ereigniszahl der erhöhten Transaminase (7,8%) sowie der Hautausschläge (3,1%); auch hier war kein Ereignis schwerwiegend oder schwer. In der Verlängerungsstudie wies ein Patient den 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.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt für die Anzahl an Patienten mit erhöhten Transaminasewerten keinen Unterschied (RR 2,1 ([95%-KI]: [0,4; 10,0])).

Auch ergeben sich insgesamt bei der Sicherheit/Verträglichkeit bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation keine auffälligen Abweichungen zu den Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation. Für Patienten ab 12 Jahren konnte gezeigt werden, dass ein sehr gutes Sicherheitsprofil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorliegt [45-47]. Im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) konnte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine stärkere Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden, die sich in einer deutlichen Reduktion der PT infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose und Husten äußerte [46, 47].

Fazit zur Sicherheit/Verträglichkeit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist insgesamt eine sehr gut verträgliche Therapie. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit** ist in der Gesamtschau jedoch **nicht belegt**.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Der progrediente, generell sehr schwere Krankheitsverlauf der CF-Patienten mit hF508del-Mutation ist bekannt. Ein frühestmöglicher Behandlungsbeginn mit einem CFTR-Modulator, der den zugrundeliegenden Defekt adressiert, hat den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten. Die Daten der Studie VX18-445-106, ergänzt durch die Daten der Verlängerungsstudie Studie VX19-445-107 sowie der indirekten Vergleiche zeigen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation positive, patientenrelevante Effekte hat. Die Daten der 6 bis 11-jährigen Patienten mit hF508del-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. Von klinischen Experten wird die Tripel-Therapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet. [78]. Für Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation hat der G-BA Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen [7, 19]. Auf Basis der dargelegten Übertragbarkeit der Evidenz dieser Altersgruppe auf die nun 6 bis 11-jährigen Patienten gilt dieser Zusatznutzen auch für die jüngere Patientengruppe und wird von weiterer Evidenz gestützt. Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte in der Gesamtschau aller verfügbaren Daten einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (absolute Verbesserung der Lungenfunktion, absolute Verbesserung [BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score] bzw. Stabilisierung [Körpergrößen z-Score] von Wachstumsparametern, Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, niedrige Rate an pulmonalen Exazerbationen sowie Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R) und einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil vor. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit nicht belegt. Daten einer Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit hF508del-

Mutation beruht, veranschaulichen eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gesteigert werden kann (geschätzter Zugewinn von 14,0 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100% bzw. von 14,2 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung und einer Therapiepersistenz von 99,89%).

Summarisch ergibt sich in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet B** ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-5: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit hF508del-Mutation	
Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen 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 Kaftrio® ist eine Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor[10]), welches als Kombinationstherapie mit Ivacaftor gegeben wird (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor])[11] [1, 2]. 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 erweitertet. 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

[10] 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.
[11] In den nachfolgenden Tabellen wird Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur besseren Lesbarkeit analog zu den Studienunterlagen nur mit IVA/TEZ/ELX abgekürzt.

erteilt, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Das im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet B umfasst dabei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Diese werden fortlaufend auch kurz bezeichnet als Patienten mit hF508del-Mutation.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, mit hF508del-Mutation, gegenüber der zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug designation) [5, 6]. Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, in Abstimmung mit dem G-BA eine Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 SGB V vereinbart [7, 8].

Patientenpopulation

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (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 B wird diejenige Teilpopulation adressiert, die eine hF508del-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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2].

Als zVT für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, werden sowohl die CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor als auch die alternative CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen. Beide Therapien wurden im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit gleichem Genotyp als zVT festgelegt (Beratungsanforderung 2019-B-257) [9]. Vertex geht davon aus, dass diese beiden zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand haben. Lumacaftor/Ivacaftor ist seit Oktober 2015 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zugelassen. Im Januar 2018 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist seit Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, zugelassen. Im November 2020 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert.

Das Vorhandensein und die Umsetzung der beiden zVT werden bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studien mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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 [9]. 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. Im vorliegenden Modul 4 B wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination weiterhin als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezeichnet.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Morbidität

- Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$
- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)
- 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

Die Nutzenbewertung erfolgt durch die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einarmigen Studie VX18-445-106, die Grundlage für die Zulassungserweiterung war. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie VX19-445-107 dargestellt, bei der es sich um eine

Verlängerungsstudie zur Studie VX18-445-106 handelt. Zudem werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse indirekter Vergleiche sowie die vorliegende Evidenz der Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation herangezogen (eine 24-wöchige RCT vs. der zVT). Direkte vergleichende Evidenz gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegt nicht vor und kann daher in diesem Nutzendossier nicht dargestellt werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	E1	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen oder Patienten mit CF mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Mutationen	A1

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
			haben und die <6 oder >11 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	
Intervention	Für Patienten <30 kg: • 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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2] Für Patienten ≥30 kg: • 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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Im Anwendungsgebiet zugelassene CFTR-Modulatoren (Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor)	E3	Andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
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
Publikations-typ	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

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.

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 B zu beurteilende Population der Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, entspricht damit einer Teilpopulation der Zielpopulation.

Intervention

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. 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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2].

Vergleichstherapie

Als zVT für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, werden sowohl die CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor als auch die alternative CFTR-Modulator-Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen. Beide Therapien wurden im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.02.2020 im Rahmen des Nutzendossiers für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem Alter von 12 Jahren mit gleichem Genotyp als zVT festgelegt (Beratungsanforderung 2019-B-257) [9]. Vertex geht

davon aus, dass diese beiden zVT auch bei Patienten von 6 bis 11 Jahren Bestand haben. Lumacaftor/Ivacaftor ist seit Oktober 2015 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zugelassen. Im Januar 2018 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist seit Oktober 2018 für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen, zugelassen. Im November 2020 wurde die Zulassung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren erweitert.

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 4-7).

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 [79].

Der Fokus bei der Studienselektion 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 4-7 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Diese sind bis auf die Vergleichstherapie sowie den Studientyp analog zur Suche nach RCT, welche in Tabelle 4-6 dargestellt sind.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	E1	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen oder	A1

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
			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	Für Patienten <30 kg: • 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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2] Für Patienten ≥30 kg: • 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 ungefähr 12 Stunden eingenommen werden [1, 2]	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Nicht zutreffend	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
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
Publikations-typ	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
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.				

Für die Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche gelten die in Tabelle 4-8 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Diese sind bis auf die Intervention sowie die Vergleichstherapie analog zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, welche in Tabelle 4-6 dargestellt sind.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für die Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Population	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	E1	Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und anderem Genotyp als homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen oder Patienten mit CF, einem anderem Genotyp als homozygot und die <6 oder >11 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	A1

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Intervention	Zwei Kombinationstabletten aus Lumacaftor/Ivacaftor (mit 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor), im Abstand von 12 Stunden [10] oder Für Patienten <30 kg: • eine Kombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (mit jeweils 50 mg Tezacaftor/ 75 mg Ivacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [11] Für Patienten ≥30 kg: eine Kombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (mit jeweils 100 mg Tezacaftor/ 150 mg Ivacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 75 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [11]	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	BSC	E3	Andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • 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

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Publikations-typ	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
a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und für die Ergebnisse vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), 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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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 (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 –ergebnissen[12]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

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

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 Rechercheschritte. 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 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)[13]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[14] bzw. STROBE-

[13] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[14] 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.

Statements[15] 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) 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

[15] 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.

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 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])
- FEV_1% (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 Bronchodilatatoren (ja, nein)
- Inhalation von Bronchodilatatoren 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 [37]. 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 FEV_1 zu bestimmen [80]. 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) [49]. Der MBW-Test – den es als Methode bereits seit über 60 Jahren gibt [81] – ist inzwischen sehr gut erforscht und von der Gerätetechnik entwickelt, so dass er in der Routine einsetzbar ist [50]. Seit 2013 existiert ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society (ERS) und der American Thoracic Society (ATS) zum Gasauswaschtest [82], wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann [83]. 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 [49]. 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 [83]. 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 [37], 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. FEV_1), 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 [49]. 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 [39].

Für den LCI konnte eine hohe kurz-und längerfristige Reproduzierbarkeit bei Gesunden und Patienten mit CF gezeigt werden [37]; der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5% [84]. Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) [84]: 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 [37] 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) [85, 86].

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 [87]. 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 [88-90] und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann [49, 87, 90, 91]. 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}[16] z-Score oder der CFQ-$R_{Resp.}$ [90]. 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 [90]. 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 [92]. Außerdem korreliert der Parameter mit dem Risiko für eine Lungentransplantation sowie für einen frühen Tod [93]. 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 [94]. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit der frühen Detektion

[16] FEF_{25-75} steht für den maximalen exspiratorischen 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 VX18-445-106[17] wurde 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 Bronchodilatatoren (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte.

Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren 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 Bronchodilatatoren 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 Bronchodilatatoren 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.

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)

Auch das mittels Spirometrie erhobene FEV_1 kann wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF liefern. FEV_1 wird als Endpunkt gemäß der aktuellen Richtlinie der EMA

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

für Arzneimittel bei der CF verwendet. In dieser wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV_1 als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen [79]. Zudem ist der FEV_1 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) FEV_1 als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie den BMI sowie die Häufigkeit von Exazerbationen), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [95].

Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV_1 im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert (FEV_1%) [79].

Operationalisierung

Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte in der Studie VX18-445-106[18] nach den Richtlinien der ATS/ERS [96] 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 Bronchodilatatoren (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.

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

- Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.

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

- 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.

Die Normierung des FEV_1 erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) [97]. Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV_1%) 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 [79]. 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 [95].

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 [98]. 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 [55, 56]. 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 [39, 99]. Zudem wurde der BMI in früheren G-BA-Beschlüssen als patientenrelevanten Morbiditätsparameter eingeschätzt [52-54, 100].

Operationalisierung

Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte in der Studie VX18-445-106[19] 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 Köpergewichts, 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:

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

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 [25]. 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 [67].

Die Schweißchlorid-Konzentration stellt einen anerkannten Biomarker dar, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert [57] und auf

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

Populationsebene zudem mit der Mortalität von CF-Patienten assoziiert ist [58]. Die Analyse von Daten eines Patientenregisters konnte ebenso eine konzentrationsabhängige Assoziation zwischen Schweißchlorid und der Mortalität sowie dem klinischen Phänotyp zeigen [58]. 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 [7, 8, 19, 52, 54, 62-66]. Dieser Parameter wird verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanalproteins zu beurteilen.

Operationalisierung

In der Studie VX18-445-106[20] 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 [68-72]. Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung [69]. Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen der FEV_1-Wert der CF-Patienten insgesamt schneller ab [69]. Für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung gelten analoge Zusammenhänge [101]. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden [68, 69, 102]. 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 [103, 104]. Eine Verminderung der Rate

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

pulmonaler Exazerbationen wird vom G-BA als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird [73]. 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 [39]. Pulmonale Exazerbationen sind in der Indikation CF somit ein patientenrelevanter Endpunkt [7, 8, 19, 54, 62, 73, 100]. 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 [95].

Operationalisierung

Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll der Studie VX18-445-106[21] 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.

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

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

Wahrnehmung des Gesundheitszustands anhand multidimensionaler Kriterien erfasst [105, 106] und in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt wird [107-111].

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 [105, 112-114].

Operationalisierung

In der Studie VX18-445-106[22] 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 minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) angegeben [115]. 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 [12]. Die Veränderung bis Woche 24 ist definiert als das arithmetische Mittel aller Veränderungen des CFQ-R in der jeweiligen Domäne von Baseline bis Woche 24. Es wird für den CFQ-R keine

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

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 [116, 117]. Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar [106].

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 [114].

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 VX18-445-106[23] 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 FEV_1%, 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 [12, 118].

[23] 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 VX18-445-106[24] 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 VX18-445-106[25] 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).

Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse

In der Studie VX18-445-106[26] wurde die Anzahl der Patienten erfasst mit mindestens einem Ereignis von besonderem Interesse

[24] In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.
[25] In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.
[26] In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 erhoben und operationalisiert.

- 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 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 (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, in

Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers an Responseschwellen im Fall stetiger Daten [12]. 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 Heterogenitätsschätzung[27] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[28] 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[29, 27] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

[27] 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.
[28] 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.
[29] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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 4.3.1.3.2).

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

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

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:

- FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)
- Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)
- Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)
- 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 FEV_1% zu Baseline wurde ein Trennpunkt von 90% gewählt. Der mediane FEV_1% 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

FEV_1% bei Baseline beschreibt den Schweregrad der Erkrankung bezüglich der Lungenfunktionseinschränkung. Bei Werten >90% können sogenannte Deckeneffekte auftreten [119], 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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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 [12].

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 Analysemethode darstellen[30]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[31] 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)[32] und Rücker (2012)[33] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[34].

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[35, 36, 37]

[30] 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.
[31] 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.
[32] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[33] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[34] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[35] 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.
[36] 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
[37] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Indirekte Vergleiche

Indirekte Vergleiche werden ergänzend durchgeführt, da keine RCT zum direkten Vergleich der Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, vorliegt.

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Überblick

Zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, werden zunächst RCT benötigt, welche Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) mit einem geeigneten Brückenkomparator vergleichen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt allerdings keine RCT vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1). Die Evidenz in diesem Anwendungsgebiet beruht auf der einarmigen, zulassungsbegründenden Studie VX18-445-106 sowie der Verlängerungsstudie VX19-445-107. Aus diesem Grund wurde ein sogenannter mutationsübergreifender adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Mit der Studie VX19-445-116 liegt für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren eine RCT vor, die einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich von Patienten mit F508del/MF-Mutation (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor] vs. Placebo) gegenüber Patienten mit hF508del-Mutation (zVT vs. Placebo) ermöglicht. Da es sich bei der Studie VX19-445-116 um einen Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Placebo (jeweils in Kombination mit BSC, was im Folgenden nicht jedes Mal erwähnt wird) handelt, wurde für den adjustierten indirekten Vergleich der Brückenkomparator Placebo gewählt.

Der im vorliegenden Dossier durchgeführte mutationsübergreifende adjustierte indirekte Vergleich beinhaltet den Vergleich der Evidenz von Daten von Patienten mit F508del/MF-Mutation mit Patienten mit hF508del-Mutation und damit einen Evidenztransfer. Um einen Evidenztransfer durchführen zu können, müssen folgende Kriterien generell erfüllt sein:

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

Die Kriterien sind im vorliegenden Sachverhalt aus folgenden Gründen erfüllt:

Kriterium 1: Für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen Voraussetzung, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation das molekulare „Target“ der Tripel-Kombinationstherapie ist [120]. Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation spricht ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation auf die Therapie an; das Proteinprodukt des Allels mit der MF-Mutation (sofern überhaupt ein Proteinprodukt gebildet wird) wird nicht beeinflusst [16, 121]. Bei Patienten mit hF508del-Mutation wird das F508del-Proteinprodukt durch die Expression beider Allele gebildet. Dadurch steht bei diesen Patienten mehr F508del-Proteinprodukt zur Verfügung, das durch die Tripel-Kombinationstherapie beeinflusst werden kann. Aufgrund der F508del-CFTR abhängigen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist nicht davon auszugehen, dass der Effekt von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit F508del/MF-Mutation stärker ist als bei Patienten mit hF508del-Mutation. Dies ist auch im Rahmen klinischer Studien bestätigt worden (Studie VX17-445-102, VX17-445-103, VX18-445-106 [14-16]). Folglich gilt für den mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich, dass dieser den Effekt von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit F508del/MF-Mutation gegenüber Patienten mit hF508del-Mutation nicht überschätzt.

Kriterium 2: Auch der pathophysiologische Phänotyp (z. B. Progressionsgeschwindigkeit, Symptomlast und -Ausprägung) von Patienten mit F508del/MF-Mutation ist dem von Patienten mit hF508del-Mutation vergleichbar [13]; Dies geht zusätzlich aus den Baseline-Charakteristika der Zulassungsstudie von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Patienten von 6 bis 11 Jahren (Studie VX18-445-106) hervor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1 Modul 4 A und Modul 4 B dieses Dossiers). Sowohl Patienten mit

F508del/MF- als auch Patienten mit hF508del-Mutation leiden bereits im ersten Lebensjahr an exokriner Pankreasinsuffizienz [122, 123], zeigen stark erhöhte Schweißchloridwerte (zumeist um 100 mmol/L oder mehr, diagnostische Schwelle für CF >60 mmol/L) und rapide Krankheitsprogression insbesondere der CF-Lungenerkrankung im Schulkindalter. Dies ist auch schlüssig, denn die F508del-Mutation erfüllt alle Kriterien einer MF-Mutation. Somit sind beide Populationen mit einem schweren, zügig progredienten klinischen Phänotyp assoziiert [124]. In zwei neueren Arbeiten wurde gezeigt, dass Patienten mit F508del/MF-Mutation und Patienten mit hF508del-Mutation auch hinsichtlich des Abfalls der Lungenfunktion (FEV_1%) über die Krankheitsdauer sehr gut vergleichbar sind [125]. Dies ist besonders relevant, da die Erkrankung der Lunge die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität darstellt [124].

Kriterium 3: Ebenso sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit für Patienten mit F508del/MF-Mutation und hF508del-Mutation hinreichend ähnlich: In der Studie VX18-445-106 wurden Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation und hF508del-Mutation untersucht. Beide Patientenpopualtionen waren zu Baseline vergleichbar hinischtlich der wichtigsten Merkmale (FEV_1%: MW der Patienten mit F508del/MF-Mutation 89,8% vs. Patienten mit hF508del-Mutation 87,3%; $LCI_{2,5}$: 9,34 vs. 10,26 und der Schweißchlorid-Konzentration: 104,4 mmol/L vs. 99,3 mmol/L). Für beide Patientenpopulationen zeigten sich ähnliche Effekte in den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit. Die Ergebnisse für Patienten mit F508del/MF-Mutation sind ausführlich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.3 und für Patienten mit hF508del-Mutation ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die Ergebnisse von Patienten mit F508del/MF-Mutation für eine konservative Schätzung der Effekte in der Population der Patienten mit hF508del-Mutation verwendet werden können.

Datenquellen

In den Anwendungsgebieten des vorliegenden Dossiers wurden umfassende systematische Literatur- und Studienregisterrecherchen zur Identifikation von RCT durchgeführt, welche die Intervention Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und die jeweilige zVT umfassen und die Population der CF-Patienten von 6 bis 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, untersuchen. Die einzige RCT, die im Rahmen dieser Recherche identifiziert wurde, ist die Studie VX19-445-116.

Die Hauptkriterien für die Aufnahme von Studien in den adjustierten indirekten Vergleich von Placebo im Vergleich zu der zVT sind wie folgt (Details siehe Tabelle 4-8):

- RCT
- Patientenpopulation: CF-Patienten mit hF508del-Mutation im Alter von 6 bis 11 Jahren
- Intervention: Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor); (jeweils in Kombination mit BSC)
- Vergleichstherapie: Placebo (zuzüglich BSC)

- Studiendauer: mindestens 24 Wochen.

Eine umfassende systematische Literatur- und Studienregisterrecherche identifizierte die Studie VX14-809-109, die Lumacaftor/Ivacaftor mit Placebo vergleicht (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1). Für den Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Placebo wurde keine geeignete RCT identifiziert. Daher wird im Folgenden der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor dargestellt.

Abbildung 4-1 veranschaulicht das für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs verwendete Netzwerk.

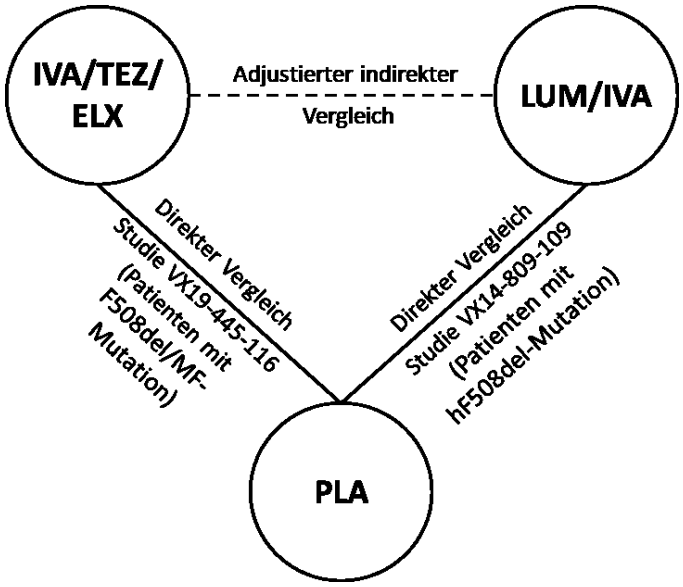


Abbildung 4-1: Netzwerk des adjustierten indirekten Vergleichs von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Endpunkte

Die Endpunkte $LCI_{2,5}$, FEV_1%, Wachstumsparameter und die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R sind zuverlässige, valide und patientenrelevante Endpunkte für das Fortschreiten der CF-Erkrankung und allgemein akzeptiert. Der Endpunkt Schweißchlorid-Konzentration wird zudem verwendet, um die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanalproteins zu beurteilen. Für den adjustierten indirekten Vergleich werden folgende Endpunkte der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit eingeschlossen, die bei beiden einbezogenen Studien ausgewertet wurden und deren Operationalisierung vergleichbar war:

- Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$
- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter
  - Absolute Veränderung des BMI

  - Absolute Veränderung des BMI z-Score
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration
- Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens
  - Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]
  - Responderanalyse der Domänen „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]
- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten
  - Anzahl der Patienten mit UE
  - Anzahl der Patienten mit SUE
  - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose
- Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse
  - Erhöhte Transaminasewerte

Statistische Analyse

Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der sog. Bucher-Methode durchgeführt, die in Bucher et al. beschrieben und von der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health für unterschiedliche Arten von Effektschätzern erweitert wurde [17, 126].

In den adjustierten indirekten Vergleich wurden zwei RCT des pharmazeutischen Unternehmers, die ausreichend homogen sind, eingeschlossen. Die Voraussetzungen zur Anwendung der Bucher-Methodik sind daher als sehr gut erfüllt anzusehen.

Die Effektschätzer des adjustierten indirekten Vergleichs werden anhand der Formeln der Publikation der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Tabelle 2) berechnet [126]. Hierfür wird das statistische Programmpaket SAS verwendet; der Programmcode ist an der dafür vorgesehenen Stelle im Dossier abgelegt.

Die Homogenität der paarweisen Vergleiche kann nicht beurteilt werden, da jeweils nur ein direkter Vergleich zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Placebo bzw. Lumacaftor/Ivacaftor und Placebo vorliegt. Die Konsistenz zwischen direkten Vergleichen und indirekten Vergleichen kann im speziellen Fall nicht eruiert werden, da keine direkten Vergleiche zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Lumacaftor/Ivacaftor vorliegen.

Es werden keine Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen bezüglich des adjustierten indirekten Vergleichs durchgeführt.

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Überblick

Da es sich bei der Studie VX18-445-106 um eine einarmige Studie handelt, waren keine adjustierten indirekten Vergleiche über Brückenkomparatoren durchführbar. Die nachfolgenden indirekten Vergleiche basieren daher auf individuellen Patientendaten aus einarmigen Studien bzw. auf einzelnen Studienarmen aus RCT. Spezifische paarweise Vergleiche umfassen dabei Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Abbildung 4-2 veranschaulicht das für die Durchführung der indirekten Vergleiche verwendete Netzwerk. Die Analysen werden unter Verwendung relevanter Daten zum Analysezeitpunkt 24 Wochen aus klinischen Phase-III-Studien für jede der oben genannten Wirkstoffkombinationen in der relevanten Patientenpopulation mit hF508del-Mutation durchgeführt.

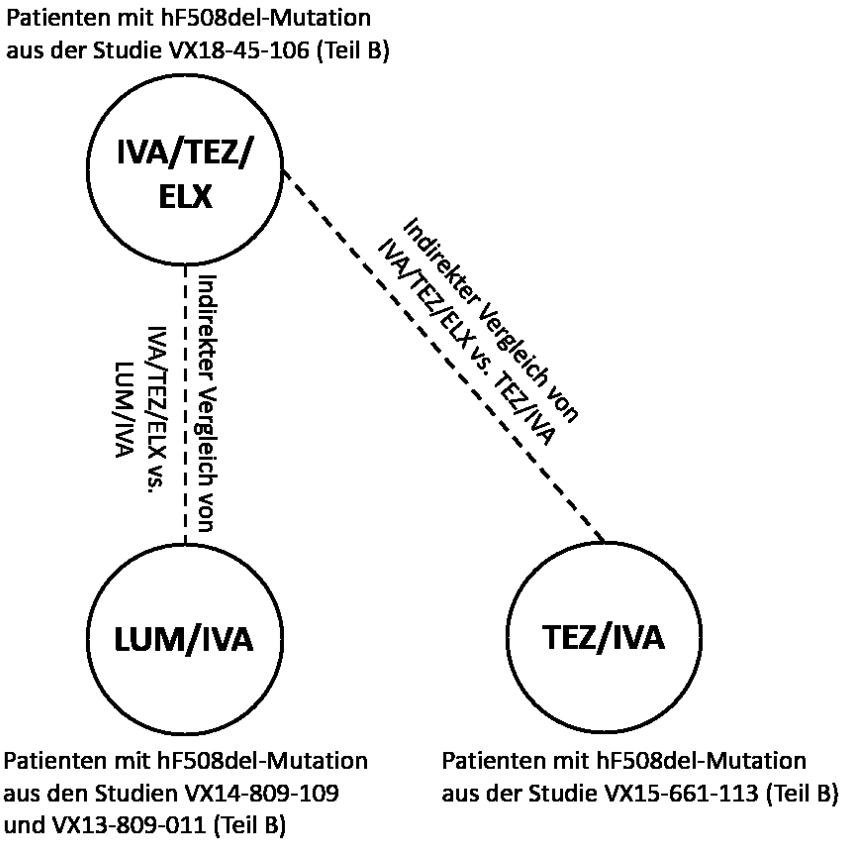


Abbildung 4-2: Netzwerk der indirekten Vergleiche für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Datenquellen

Die Kriterien für die Aufnahme von Studien in den indirekten Vergleich für die primären Analysen sind wie folgt:

- Phase-III-Studie
- Patientenpopulation: CF-Patienten mit hF508del-Mutation im Alter von 6 bis 11 Jahren
- Intervention: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
- Vergleichsarm: Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
- Studiendauer: 24 Wochen.

Phase-III-Studien werden Beobachtungsstudien vorgezogen, da diese die robusteste Evidenzbasis bieten. Außerdem werden die Studien mit der längsten verfügbaren Nachbeobachtungszeit ausgewählt. Die Interventionen in diesem indirekten Vergleich umfassten nur zugelassene CFTR-Modulatoren. Da Vertex bis dato der einzige Hersteller ist, der CFTR-Modulatoren anbietet und alle relevanten Phase-III-Studien durchgeführt hat, ist es unwahrscheinlich, dass eine systematische Literaturrecherche zusätzliche relevante Erkenntnisse liefert. Aus diesem Grund wird keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Folgende Studien erfüllen die oben genannten Kriterien:

- Studien zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor): Studie VX18-445-106
- Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor: Studie VX13-809-011 (Teil B) und Studie VX14-809-109
- Studien zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor): Studie VX15-661-113 (Teil B)

Wirksamkeitsendpunkte

Die Endpunkte $LCI_{2,5}$, FEV_1%, Wachstumsparameter, pulmonale Exazerbationen und die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R sind zuverlässige, valide und patientenrelevante Endpunkte für das Fortschreiten der CF-Erkrankung und allgemein akzeptiert. Für die indirekten Vergleiche werden folgende Wirksamkeitsendpunkte eingeschlossen, die bei allen einbezogenen Studien ausgewertet wurden:

- Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$

- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)[38]
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter (BMI z-Score und Körpergewicht z-Score)
- Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version][39].

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde aufgrund der kleinen Stichprobengrößen und Unterschiede in der Datenerhebung bei den eingeschlossenen Studien kein indirekter Vergleich durchgeführt. In den Studien VX18-445-106 und VX14-809-109 wurden pulmonale Exazerbationen als Wirksamkeitsendpunkte erhoben. In den Studien VX13-809-011 (Teil B) und VX15-661-113 (Teil B) wurden diese im Rahmen der Sicherheit erhoben [14, 127-129]. Die Ereignisraten der pulmonalen Exazerbationen in den Studien VX18-445-106 und VX14-809-109 waren niedrig, wodurch die Power für einen statistischen Vergleich der Studien zu gering war. Anstelle dessen wurde ein deskriptiver Vergleich der Ereignisraten der pulmonalen Exazerbationen zwischen den Studien durchgeführt.

Statistische Analyse

Die indirekten Vergleiche werden anhand der gepoolten individuellen Patientendaten der einzelnen Studien mittels MMRM durchgeführt, wobei Daten von Patienten mit hF508del-Mutation auf patientenindividueller Ebene in den relevanten Behandlungsgruppen der eingeschlossenen Studien verwendet werden. Dieser Ansatz wird aufgrund der folgenden Faktoren als am besten geeignet erachtet:

- Bei der Studie VX18-445-106 handelt es sich um eine einarmige Studie, die adjustierte Vergleiche mittels der Bucher-Methode oder Netzwerk-Meta-Analysen ausschließt.
- Patientenindividuelle Daten liegen für alle relevanten Studien vor.
- Die Baseline-Charakteristika waren in allen eingeschlossenen Studien ähnlich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
- Das MMRM ermöglicht Flexibilität bei der Berücksichtigung fehlender Daten und stimmt besser mit den ursprünglichen Studienanalysen für jeden Endpunkt überein. Darüber hinaus stimmt der Ansatz der MMRM-Meta-Analyse mit der Methodik überein, die in dem vom Pediatric Committee der EMA im Rahmen des European Pediatric Investigation Plan geforderten Studienvergleich verwendet wurde.

[38] In der Studie VX18-445-106 durften aufgrund der COVID-19-Pandemie Spirometrie- und CFQ-R-Bewertungen zu Hause durchgeführt werden. In Übereinstimmung mit dem Analyseplan für diese Studie wurden für die FEV_1%-Analyse der Spirometriemessung nur Bewertungen aus der Klinik verwendet, während für den CFQ-R-Fragebogen sowohl Bewertungen in der Klinik als auch zu Hause einbezogen wurden.
[39] Siehe vorherige Fußnote.

In Übereinstimmung mit den Endpunktdefinitionen in den relevanten Studien wird für die Endpunkte FEV_1%, $LCI_{2,5}$ und die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R die mittlere Änderung über 24 Wochen dargestellt (definiert als Mittel der Wochen 4, 8, 16 und 24 für FEV_1% und die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R; Mittel der Wochen 4 und 24 für $LCI_{2,5}$, basierend auf der Verfügbarkeit von $LCI_{2,5}$-Messungen in den beteiligten Studien). Für den Endpunkt $LCI_{2,5}$ sind keine indirekten Vergleiche gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) möglich.In der Studie VX15-661-113 wurde der Endpunkt $LCI_{2,5}$ nur im Rahmen einer explorativen Substudie erhoben und nur eine unzureichende Anzahl an verwertbaren Tests lag vor. Für die Analyse der Wachstumsparameter wird die geschätzte mittlere Änderung zu Woche 24 dargestellt.

Die MMRM-Modelle beinhalten Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte. Als Kovariablen werden das Geschlecht und die jeweilige Baseline-Variable in das Modell aufgenommen (für die Analyse des Endpunkts FEV_1% wird z. B. die stetige Baseline-Variable des FEV_1% in das Modell aufgenommen). Die Kovariablen wurden in Anlehnung an das Vorgehen in Studie VX18-445-106 gewählt. Das Geschlecht wurde als zusätzliche Kovariate hinzugefügt, um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen den Armen zu berücksichtigen. Ein zweiseitiges 95%-KI und ein zweiseitiger p-Wert für den geschätzten indirekten Behandlungsunterschied werden auf der Grundlage einer Normal-Approximation berechnet.

Für kontinuierliche Endpunkte werden 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) [12].

Es werden keine Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen für die indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-9: 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
-	-	-	-	-	-

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: 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.

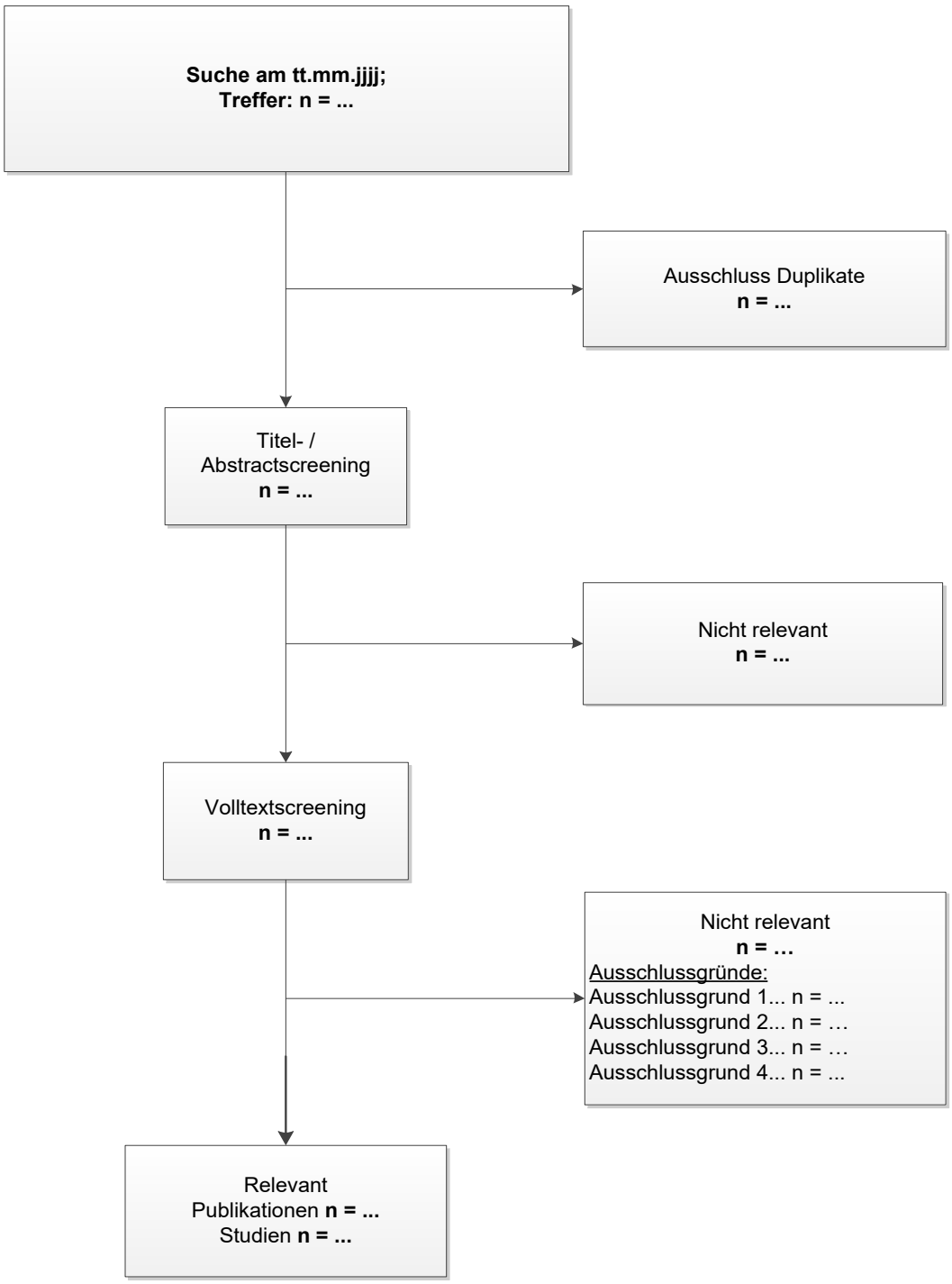


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

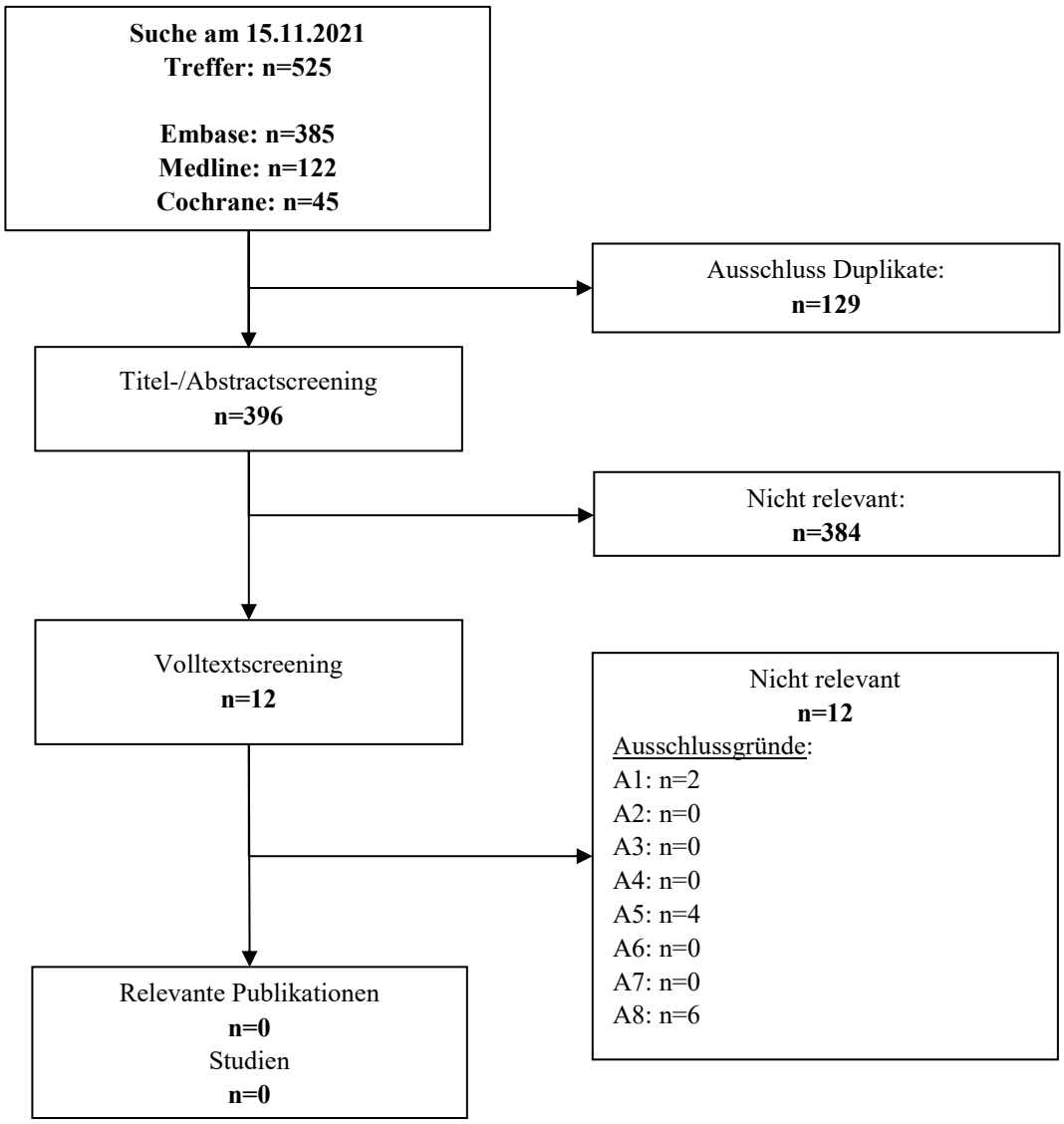


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-9) 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 4-11: 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)**
-	-	-	-	-
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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 4-9) 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 4-12: 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 4-12 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 4-13: 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])
-	-	-	-	-	-	-

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-14: 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**
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**IVA/TEZ/ELX**	**PLA**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend				

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.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

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 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

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

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

Tabelle 4-19: 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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für<Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

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 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

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

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend						

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.
n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 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 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend						
k. A.: keine Angabe						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine passende RCT identifiziert werden konnte.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Es konnte keine passende RCT identifiziert werden.

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.

Der als ergänzende Evidenz dargestellte adjustierte mutationsübergreifende indirekte Vergleich mit der Studie VX19-445-116 wird in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. In die Studie VX19-445-116 wurden ausschließlich Patienten mit F508del/MF-Mutation eingeschlossen, so dass es sich bei dieser Studie nicht um eine RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt. Dennoch können die Ergebnisse der Patienten mit F508del/MF-Mutation für eine konservative Schätzung der Effekte in der Population der Patienten mit hF508del-Mutation verwendet werden.

Zudem werden in Abschnitt 4.3.2.3 als ergänzende Evidenz indirekte Vergleiche basierend auf der Studie VX18-445-106 dargestellt. Da es sich bei der Studie VX18-445-106 um eine einarmige Studie handelt, waren keine adjustierten indirekten Vergleiche über Brückenkomparatoren durchführbar. Die durchgeführten indirekten Vergleiche basieren auf individuellen Patientendaten aus einarmigen Studien bzw. auf einzelnen Studienarmen aus RCT.

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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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 4-27: 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 4-28: 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 4.3.1.3.2.***

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 4-29: 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 4-30: 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 4-31: 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 4-32: 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 4.3.1.3.2.***

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 4-33: 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
VX18-445-106	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	IVA/TEZ/ELX
VX19-445-107	nein	ja	laufend	96 Wochen	IVA/TEZ/ELX
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche					
VX19-445-116	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	IVA/TEZ/ELX PLA
VX14-809-109	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	LUM/IVA, PLA
VX13-809-011	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	LUM/IVA
VX15-661-113	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	TEZ/IVA
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 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 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

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.

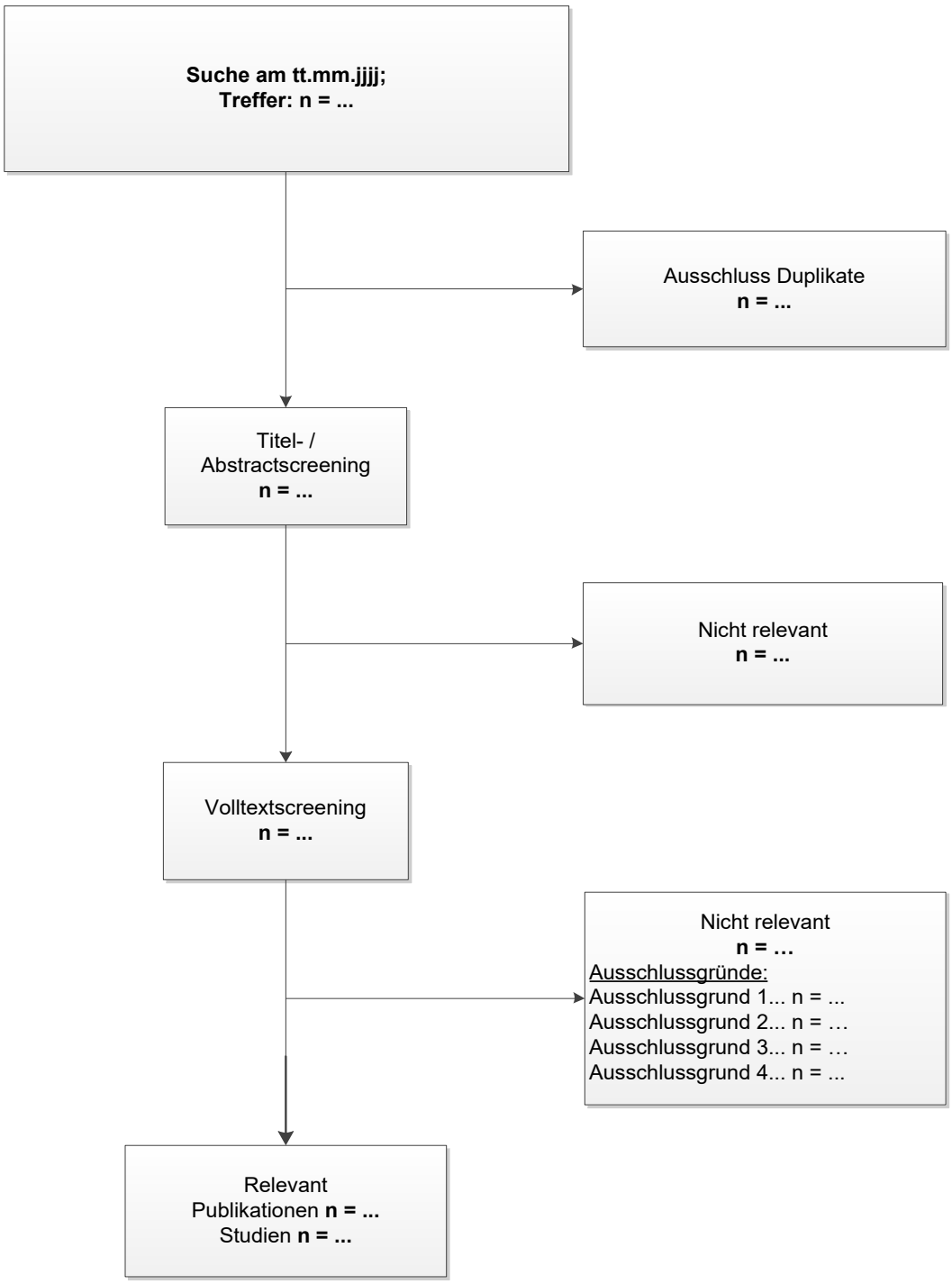


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

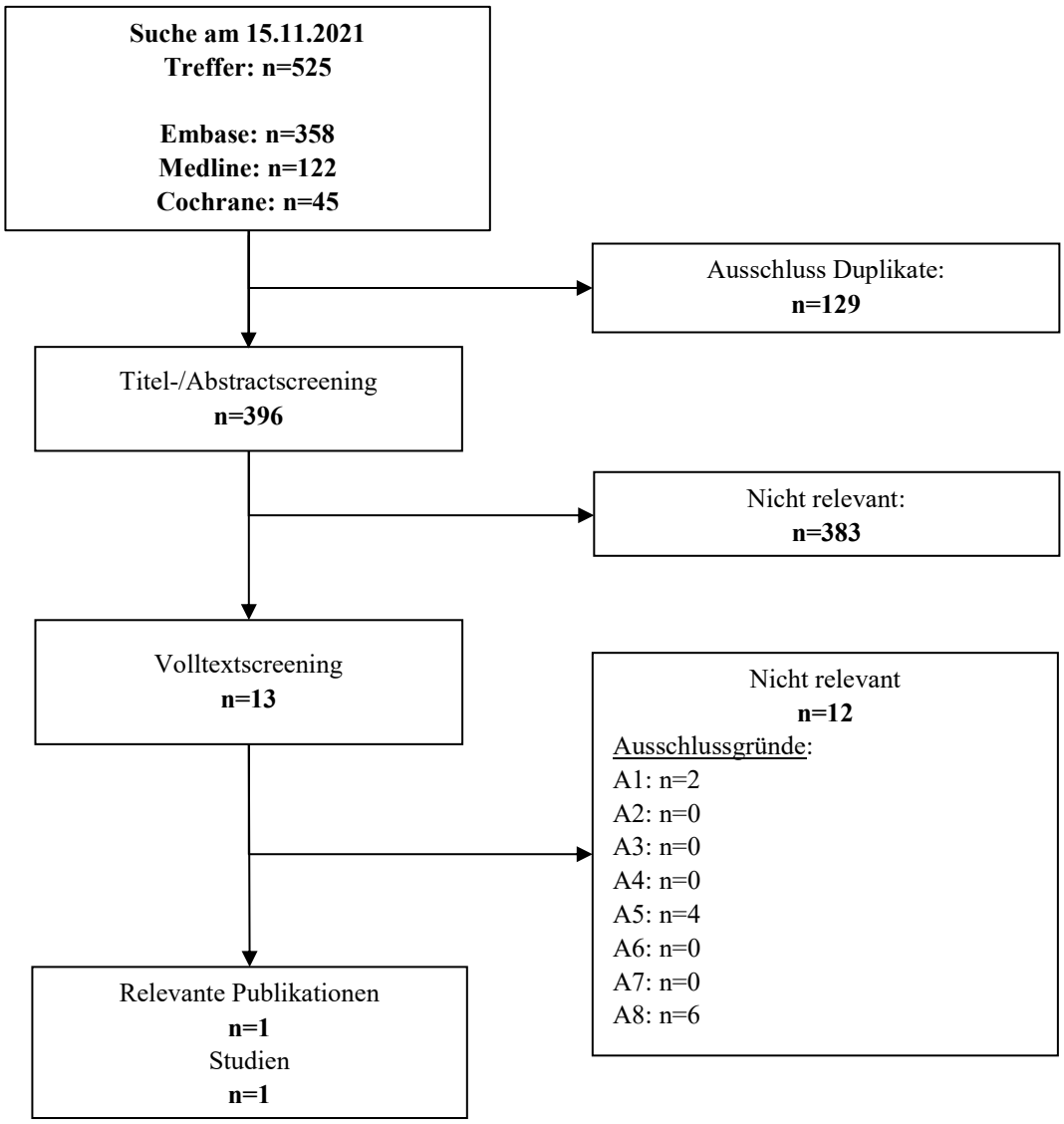


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

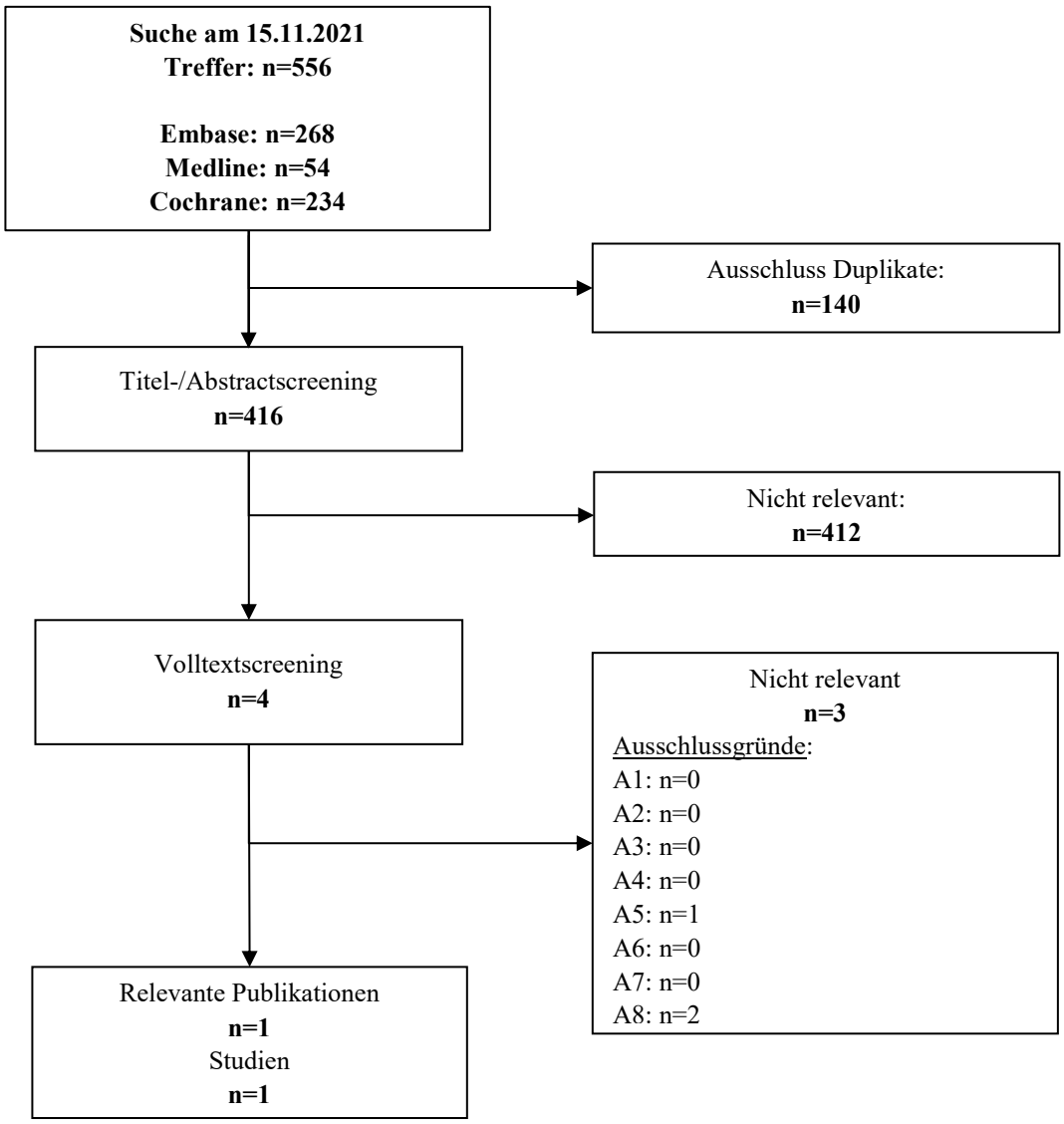


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

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 4-33) 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 4-35: 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)
VX18-445-106	NCT03691779: [130, 131] EudraCT_2018-001695-38: [132]	ja	ja	abgeschlossen
VX19-445-107	NCT04183790: [133, 134] EudraCT_2019-001827-11: [135, 136]	ja	nein	laufend
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche				
VX14-809-109	NCT02514473: [137, 138] EudraCT_2015-000543-16: [139, 140]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 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 4-33) 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 4-36: 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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
VX14-809-109	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432) [141, 142] IQWiG-Nutzenbewertung (A18-08, A18-39, A19-13) [143-145] Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA [39, 99]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 *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 4-37: 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])
VX18-445-106	ja	ja	nein	ja [146]	NCT03691779: [130, 131] EudraCT_2018-001695-38: [132]	ja [14]
VX19-445-107	nein	ja	nein	Interimsanalyse [147]	NCT04183790: [133, 134] EudraCT_2019-001827-11: [135, 136]	nein
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche[e]						
VX19-445-116	nein	ja	nein	Studienbericht: [148] Zusatzanalysen: [149] Data on File: [150]	NCT04353817: [151, 152] EudraCT_2019-003554-86: [153]	nein
VX14-809-109	nein	ja	nein	Dossier Lumacaftor/ Ivacaftor Modul 4 A (Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation): [141]	NCT02514473: [137, 138] EudraCT_2015-000543-16: [139, 140]	ja

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])
				Data on File: [150, 154, 155]		
VX13-809-011	nein	ja	nein	Dossier Lumacaftor/ Ivacaftor Modul 4 A (Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation): [141] Data on File: [154, 155]	ja [129]	NCT01897233: [156]
VX15-661-113	nein	ja	nein	Dossier Tezacaftor/ Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Modul 4 A (Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation): [157] Data on File: [155, 158]	ja [159]	NCT02953314: [160]

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.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e: Informationen zur Identifizierung der für die indirekten Vergleiche herangezogenen Studien sind in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-38: 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]	**Teil A[b]:** IVA/TEZ/ELX (75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd) (n=16) **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 hF508del-Mutation n=29)	**Teil A[b]:** Screening: 28 Tage Behandlung: 15 Tage Safety-Follow-Up: 28 Tage **Teil B:** Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage **Datenschnitt:** Finale Analyse zu Woche 24	**Teil A[b]:** 6 Zentren in den USA **Teil B:** 21 Zentren in Europa, Nordamerika und Australien 10/2018-08/2020	**Teil A[b]:** PK, UE **Teil B:** $LCI_{2,5}$, FEV_1%, BMI und BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, Schweißchlorid-Konzentration, Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierung CFQ-R, UE

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
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche						
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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX14-809-109[d]	RCT, doppelblind, parallel	Patienten im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Studienarm 1: LUM/IVA (n=104) Studienarm 2: PLA (n=102)[f]	Behandlung: 24 Wochen Safety Follow-Up: 4 Wochen nach letzter verabreichter Studien-medikation	54 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien 07/2015 – 09/2016	$LCI_{2,5}$, $LCI_{5,0}$, FEV_1%, Schweißchlorid-Konzentration, BMI, Körpergewicht, Körpergröße, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
VX13-809-011	einarmig, zweiphasig (Teil A[b] und Teil B)	Patienten im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Teil A[b]: LUM/IVA (n=10) Teil B: LUM/IVA (n=58)	Teil A[b]: 14 Tage Behandlung Teil B: 24 Wochen Behandlung	Durchführung in Nordamerika Teil A[b]: 07/2013 – 10/2013 Teil B: 01/2015 – 10/2015	PK, UE, $LCI_{2,5}$, $LCI_{5,0}$, FEV_1%, Schweißchlorid-Konzentration, BMI, Körpergewicht, Körpergröße, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX15-661-113	Phase-III, einarmig, offen, 2-phasige Studiendurchführung (Teil A und B)	Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die entweder homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen[d]	**Teil A[b]:** TEZ/IVA 50 mg qd/75 mg q12h für Kinder <25 kg TEZ/IVA 50 mg qd/150 mg q12h für Kinder ≥25 kg **Teil B:** TEZ/IVA 50 mg qd/75 mg q12h für Kinder <40 kg TEZ/IVA 100 mg qd/150 mg q12h für Kinder ≥40 kg	**Teil A[b]:** Screening: 28 Tage Behandlung: 14 Tage Washout: 14 Tage Safety Follow-Up: 14 Tage **Teil B:** Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Safety Follow-Up: 4 Wochen	33 Zentren in USA und Kanada **Teil A[b]:** 11. November 2016 – 5. April 2017 **Teil B:** 09. November 2017 – 11. September 2018	**Teil A[b]:** PK, UE, Laborparameter, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, Spirometrie **Teil B:** UE, Laborwerte, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie, Spirometrie; Schweißchlorid-Konzentration, Gewicht, BMI, Körpergröße, z-Scores (zu Körpergewicht, BMI, Körpergröße), FEV_1%, $LCI_{2,5}$[e], $LCI_{5,0}$, CFQ-R

a: Die folgenden Abschnitte beziehen sich lediglich auf Patienten mit hF508del-Mutation. Die Patientengruppe mit F508del/MF-Mutation ist Gegenstand des Moduls 4 A und wird dort diskutiert.
b: Teil A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden in diesem Nutzendossier nicht weiter dargestellt.
c: Die folgenden Abschnitte beziehen sich sowohl auf Patienten mit F508del/MF-Mutation als auch Pateinten mit hF508del-Mutation.
d: Die folgenden Abschnitte beziehen sich lediglich auf Patienten mit hF508del-Mutation.
e: Da für LCI2,5 in der optionalen Substudie nicht genügend verwertbare Messungen erfolgten, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse im Folgenden verzichtet.
f: Die folgenden Abschnitte beziehen sich lediglich auf den Studienarm LUM/IVA.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Quelle: Studienbericht der Studie VX18-445-106 [146] und VX19-445-107 [147] sowie Modul 4 A (Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation) von Lumacaftor/Ivacaftor [141] und Modul 4 A (Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation) von Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) [157] sowie Studienbericht der Studie VX19-445-116 [148]						

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**IVA/TEZ/ELX bzw. Vergleichsarme für die indirekten Vergleiche**	***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
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche		
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 qd	Behandlungsdauer 24 Wochen unter Beibehaltung der stabilen CF-Vortherapie Safety-Follow-Up: 28 Tage
VX14-809-109	LUM/IVA 200 mg/250 mg q12h, oral verabreicht PLA q12h qd	Behandlungsdauer: 24 Wochen
VX13-809-011	Teil B: LUM/IVA 200 mg/250 mg q12h, oral verabreicht	Behandlungsdauer: 24 Wochen

Studie	**IVA/TEZ/ELX bzw. Vergleichsarme für die indirekten Vergleiche**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
VX15-661-113	Teil B[b]: TEZ/IVA 50 mg qd/75 mg q12h für Körpergewicht <40 kg bzw. TEZ/IVA 100 mg qd/150 mg q12h für Körpergewicht ≥40 kg	Behandlungsdauer: 24 Wochen Absetzen der vorherigen Medikation (Ivacaftor: vor erster Dosis TEZ/IVA; LUM/IVA: vor Screening) Safety Follow-Up für 4 Wochen (±7 Tage)
a: In Teil B der Studie 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 hF508del-Mutation berichtet. b: In Teil B der Studie VX15-661-113 werden sowohl Patienten mit hF508del-Mutation als auch Patienten mit F508del/RF-Mutation eingeschlossen. Im Folgenden werden ausschließlich Ergebnisse von Patienten mit hF508del-Mutation berichtet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX18-445-106 [146] und der Studie VX19-445-107 [147] sowie Modul 4 A (Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation) von Lumacaftor/Ivacaftor [141] und Modul 4 A (Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation) von Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) [157] sowie Studienbericht der Studie VX19-445-116 [148]		

Tabelle 4-40: 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=29 (hF508del-Mutation)**	**IVA/TEZ/ELX N=66 (gesamte Studienpopulation[a])**
Geschlecht, n (%)		
männlich	12 (41,4)	27 (40,9)
weiblich	17 (58,6)	39 (59,1)
Alter zur Baseline [Jahre]		
MW±SD	8,8±1,9	9,3±1,9
Median [Spanne]	8,5 [6,1; 12,0]	9,6 [6,1; 12,1]
Körpergewicht [kg]		
MW±SD	28,2±7,3	30,0±7,7
Median [Spanne]	27,8 [18,1; 43,0]	29,0 [18,1; 53,6]
Körpergewicht, n (%)		
<30 kg	16 (55,2)	36 (54,5)
≥30 kg	13 (44,8)	30 (45,5)
Körpergewicht z-Score		
MW±SD	-0,23±0,59	-0,22±0,76
Median [Spanne]	-0,30 [-1,42; 1,34]	-0,23 [-2,45; 1,34]

Studie VX18-445-106 (Teil B)	**IVA/TEZ/ELX N=29 (hF508del-Mutation)**	**IVA/TEZ/ELX N=66 (gesamte Studienpopulation[a])**
Körpergröße [cm]		
MW±SD	130,4±11,9	134,1±12,3
Median [Spanne]	127,1 [111,8; 152,5]	136,0 [111,8; 162,3]
Körpergröße z-Score		
MW±SD	-0,23±0,91	-0,11±0,98
Median [Spanne]	-0,31 [-1,85; 1,95]	-0,05 [-2,42; 2,09]
BMI [kg/m^2]		
MW±SD	16,26±1,61	16,39±1,69
Median [Spanne]	16,13 [13,55; 19,81]	16,25 [13,36; 20,94]
BMI z-Score		
MW±SD	-0,10±0,61	-0,16±0,74
Median [Spanne]	-0,18 [-1,50; 0,87]	-0,20 [-2,16; 1,13]
Genotyp		
hF508del-Mutation	29 (100)	29 (43,9)
F508del/MF-Mutation	0	37 (56,1)
Abstammung[b], n (%)		
kaukasisch	25 (86,2)	58 (87,9)
asiatisch	0	1 (1,5)
nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen	4 (13,8)	8 (12,1)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/latein-amerikanisch	0	0
nicht hispanisch/latein-amerikanisch	25 (86,2)	58 (87,9)
nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen	4 (13,8)	8 (12,1)
Region, n (%)		
Nordamerika	20 (69,0)	47 (71,2)
Europa (inkl. Australien)	9 (31,0)	19 (28,8)
FEV_1% [%]	N=25	N=62
MW±SD	87,3±18,3	88,8±17,7
Median [Spanne]	92,3 [39,0; 111,2]	89,3 [39,0; 127,1]

Studie VX18-445-106 (Teil B)	**IVA/TEZ/ELX N=29 (hF508del-Mutation)**	**IVA/TEZ/ELX N=66 (gesamte Studienpopulation[a])**
FEV_1%, n (%)		
<70	5 (17,2)	10 (15,2)
≥70-≤90	7 (24,1)	22 (33,3)
>90	13 (44,8)	30 (45,5)
fehlend	4 (13,8)	4 (6,1)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/L]	N=26	N=62
MW±SD	99,3±10,8	102,2±9,1
Median [Spanne]	99,3 [75,5; 122,0]	101,5 [75,5, 122,0]
CFQ-R Atemwegsdomäne [Kinder-Version]	N=28	N=65
MW±SD	81,8±12,0	80,3±15,2
Median [Spanne]	83,3 [58,3; 100,0]	83,3 [33,3, 100,0]
$LCI_{2,5}$	N=25	N=53
MW±SD	10,26±3,36	9,77±2,68
Median [Spanne]	9,38 [6,87; 20,14]	9,21 [6,86, 20,14]
Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren[c], n (%)		
ja	14 (48,3)	14 (21,2)
nein	15 (51,7)	52 (78,8)
Vorbehandlung mit Dornase alpha[c], n (%)		
ja	22 (75,9)	54 (81,8)
nein	7 (24,1)	12 (18,2)
Vorbehandlung mit Azithromycin[c], n (%)		
ja	9 (31,0)	19 (28,8)
nein	20 (69,0)	47 (71,2)
Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie[c], n (%)		
ja	2 (6,9)	8 (12,1)
nein	27 (93,1)	58 (87,9)
Vorbehandlung mit Bronchodilatatoren[c], n (%)		
ja	27 (93,1)	61 (92,4)
nein	2 (6,9)	5 (7,6)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	**IVA/TEZ/ELX N=29 (hF508del-Mutation)**	**IVA/TEZ/ELX N=66 (gesamte Studienpopulation[a])**
Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie[c], n (%)		
ja	27 (93,1)	61 (92,4)
nein	2 (6,9)	5 (7,6)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie[c], n (%)		
ja	20 (69,0)	52 (78,8)
nein	9 (31,0)	14 (21,2)
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening, n(%)		
ja	11 (37,9)	26 (39,4)
nein	18 (62,1)	40 (60,6)

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.
b: Wenn für einen Patienten verschiedene Abstammungen angegeben wurden, wird dieser Patient für jede angegebene Abstammung gezählt.
c: Beinhaltet Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B verabreicht wurden.
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 [146]

Tabelle 4-41: 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=29 n (%) (hF508del-Mutation)**
Antibiotika	
Laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn, N1	29
keine Antibiotikatherapie	19 (65,52)
1 Antibiotikatherapie	9 (31,03)
≥2 Antibiotikatherapien	1 (3,45)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	0

Studie VX18-445-106 (Teil B)	**IVA/TEZ/ELX N=29 n (%) (hF508del-Mutation)**
Laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24, N1	28
keine Antibiotikatherapie	20 (71,43)
1 Antibiotikatherapie	5 (17,86)
≥2 Antibiotikatherapien	3 (10,71)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	0
Antibiotikatherapie während der Studie	
alle Patienten, N2	29
keine Antibiotikatherapie	7 (24,14)
1-3 Antibiotikatherapien	19 (65,52)
≥4 Antibiotikatherapien	3 (10,34)
keine i.v. Antibiotikatherapie	29 (100,00)
1 i.v. Antibiotikatherapie	0
≥2 i.v. Antibiotikatherapie	0
Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen, N2	19
keine Antibiotikatherapie	7 (36,84)
1-3 Antibiotikatherapien	11 (57,89)
≥4 Antibiotikatherapien	1 (5,26)
keine i.v. Antibiotikatherapie	19 (100,00)
1 i.v. Antibiotikatherapie	0
≥2 i.v. Antibiotikatherapie	0

Antibiotikatherapie ist definiert als die Medikamente mit ATC-Code-Level-2-Bezeichnungen „Antibiotika zur systemischen Anwendung" und "Mittel gegen Mykobakterien".
Die in dieser Tabelle enthaltenen Antibiotika beziehen sich auf folgende Verabreichungswege: intramuskulär, intravenös, intravenöser Bolus, nasal, oral, oder inhalativ.
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.
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.
N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 1.1.2.1 und Table 1.1.2.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Tabelle 4-42: 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=29 n (%) (hF508del-Mutation)**
Physiotherapie	
Laufende Physiotherapie zu Studienbeginn, N1	29
keine Physiotherapie	6 (20,69)
1 Physiotherapie	20 (68,97)
≥2 Physiotherapien	3 (10,34)
Laufende Physiotherapie zu Woche 24, N1	28
keine Physiotherapie	6 (21,43)
1 Physiotherapie	19 (67,86)
≥2 Physiotherapien	3 (10,71)
Physiotherapie während der Studie	
alle Patienten, N2	29
keine Physiotherapie	6 (20,69)
1 Physiotherapie	20 (68,97)
≥2 Physiotherapien	3 (10,34)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Physiotherapie bekamen, N2	6
keine Physiotherapie	6 (100,00)
1 Physiotherapie	0
≥2 Physiotherapien	0

Physiotherapien beziehen sich auf die nicht-pharmakologischen Behandlungen mit den bevorzugten Bezeichnungen „PEP-Therapie“, „Atemwegssekret-Clearance-Therapie“, „PEEP-Therapie“ oder „Physiotherapie Brust“.
Die laufende Physiotherapie zu Studienbeginn ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der ersten Dosis liegt und deren Enddatum ≥dem Datum der ersten Dosis ist.
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.
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.
Physiotherapien während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis.
N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 1.1.3.1 und Table 1.1.3.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Tabelle 4-43: 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=29 n (%) (hF508del-Mutation)**
Inhalative Medikation insgesamt	
Laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn, N1	29
keine inhalative Medikation	0
1 inhalative Medikation	5 (17,24)
≥2 inhalative Medikation	24 (82,76)
Laufende inhalative Medikation Woche 24, N1	28
keine inhalative Medikation	0
1 inhalative Medikation	5 (17,86)
≥2 inhalative Medikation	23 (82,14)
Inhalative Medikation während der Studie	
alle Patienten, N2	29
keine inhalative Medikation	0
1 inhalative Medikation	5 (17,24)
≥2 inhalative Medikation	24 (82,76)
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	29
keine Mukolytika	3 (10,34)
1 Mukolytika	9 (31,03)
≥2 Mukolytika	17 (58,62)
Laufende Mukolytika Woche 24, N1	28
keine Mukolytika	3 (10,71)
1 Mukolytika	9 (32,14)
≥2 Mukolytika	16 (57,14)
Mukolytika während der Studie	
alle Patienten, N2	29
keine Mukolytika	3 (10,34)
1 Mukolytika	8 (27,59)
≥2 Mukolytika	18 (62,07)

Studie VX18-445-106 (Teil B)	**IVA/TEZ/ELX N=29 n (%) (hF508del-Mutation)**
Patienten, die zu Studienbeginn keine Mukolytika bekamen, N2	3
keine Mukolytika	3 (100,00)
1 Mukolytika	0
≥2 Mukolytika	0
Bronchodilatatoren	
Bronchodilatatoren zu Studienbeginn, N1	29
keine Bronchodilatatoren	2 (6,90)
1 Bronchodilatator	13 (44,83)
≥2 Bronchodilatatoren	14 (48,28)
Bronchodilatatoren Woche 24, N1	28
keine Bronchodilatatoren	2 (7,14)
1 Bronchodilatator	14 (50,00)
≥2 Bronchodilatatoren	12 (42,86)
Bronchodilatatoren während der Studie	
alle Patienten, N2	29
keine Bronchodilatatoren	2 (6,90)
1 Bronchodilatator	13 (44,83)
≥2 Bronchodilatatoren	14 (48,28)
Patienten, die zu Studienbeginn keine Bronchodilatatoren bekamen, N2	2
keine Bronchodilatatoren	2 (100,00)
1 Bronchodilatator	0
≥2 Bronchodilatatoren	0

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.
Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatatoren zu Studienbeginn bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatatoren mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis.
Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatatoren zu Woche 24 bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatatoren mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24.
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.
Inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatatoren während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤ Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥ Datum der ersten Dosis.
N2 gibt die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 1.1.4.1, Table 1.1.4.2, Table 1.1.4.3, Table 1.1.4.4, Table 1.1.4.5 und Table 1.1.4.6 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Tabelle 4-44: 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=29 n (%) (hF508del-Mutation)**
Laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn, N1	29
keine CF-bezogene Medikation	0
1 CF-bezogene Medikation	0
2 CF-bezogene Medikation	1 (3,45)
3 CF-bezogene Medikation	3 (10,34)
4 CF-bezogene Medikation	4 (13,79)
≥5 CF-bezogene Medikation	21 (72,41)
Laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24, N1	28
keine CF-bezogene Medikation	0
1 CF-bezogene Medikation	0
2 CF-bezogene Medikation	1 (3,57)
3 CF-bezogene Medikation	3 (10,71)
4 CF-bezogene Medikation	2 (7,14)
≥5 CF-bezogene Medikation	22 (78,57)

CF-bezogene Medikation ist definiert als
- 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".

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.
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.
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.
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.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 1.1.5.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Tabelle 4-45: 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=29 n (%) (hF508del-Mutation)**
Beobachtungsdauern in Wochen	
Gesamte Beobachtungsdauer	
N	29
MW±SD	28,94±6,83
Median [Spanne]	24,57 [23,29; 41,14]
FEV_1	
N	29
MW±SD	21,99±10,34
Median [Spanne]	23,71 [8,14; 41,14]
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/L)	
N	29
MW±SD	20,90±11,61
Median [Spanne]	23,71 [2,14; 41,14]
BMI (kg/m^2)	
N	29
MW±SD	18,89±5,09
Median [Spanne]	16,57 [11,57; 24,86]
CFQ-R	
N	29
MW±SD	23,29±2,94
Median [Spanne]	24,14 [12,29; 24,86]
Gewicht (kg)	
N	29
MW±SD	18,89±5,09
Median [Spanne]	16,57 [11,57; 24,86]
Größe (cm)	
N	29
MW±SD	18,89±5,09
Median [Spanne]	16,57 [11,57; 24,86]
PEx	
N	29
MW±SD	24,18±0,44
Median [Spanne]	24,14 [23,00; 24,86]

Studie VX18-445-106 (Teil B)	**IVA/TEZ/ELX N=29 n (%) (hF508del-Mutation)**
$LCI_{2,5}$	
N	28
MW±SD	19,49±10,12
Median [Spanne]	17,86 [4,00; 39,29]
Sicherheit/Verträglichkeit	
N	29
MW±SD	25,55±1,90
Median [Spanne]	24,57 [23,29; 28,57]
Die Beobachtungsdauer (in Wochen) ist definiert als (Datum der letzten Beobachtung – Datum der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil B + 1) / 7 Für den Endpunkt FEV_1 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 1.1.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

Indirekte Vergleiche

Ergänzende Studien für den adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Eine Gegenüberstellung der wichtigsten Parameter zur Demografie und den Baseline-Charakteristika der Studie VX19-445-116 und der Studie VX14-809-109 für den adjustierten indirekten Vergleich ist in Tabelle 4-46 dargestellt. Eine umfassende Charakterisierung der Studienpopulation der ergänzenden Studien für den adjustierten indirekten Vergleich erfolgte bereits vollumfänglich in Modul 4 A dieser Nutzenbewertung sowie in Modul 4 der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit hF508del-Mutation im Alter von 6 bis 11 Jahren [141].

Tabelle 4-46: Demografie und Baseline-Charakteristika der Patienten in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden

	VX19-445-116		VX14-809-109	
	IVA/TEZ/ELX N=60	**PLA N=61**	**LUM/IVA N=103**	**PLA N=101**
Demografie				
Geschlecht, n (%)				
männlich	25 (41,7)	26 (42,6)	10 (38,8)	43 (42,6)
weiblich	35 (58,3)	35 (57,4)	63 (61,2)	58 (57,4)
Alter zu Baseline [Jahre]				
MW±SD	9,1±1,8	9,2±1,7	8,7±1,60	8,9±1,59
Baseline-Charakteristika, MW±SD				
FEV_1% [%]	91,4±13,8	87,2±15,8	86,8±13,6[a]	88,6±11,1[a]
$LCI_{2,5}$	10,26±2,22	9,75±1,95	10,3±2,4	10,3±2,2
BMI [kg/m^2]	16,33±1,84	16,11±2,32	16,4±1,7	16,5±2,0
BMI z-Score	-0,17±0,85	-0,39±0,92	-0,1±0,8	-0,1±0,9
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/L]	102,8±10,0	102,6±8,6	102,6±10,3	103,4±9,8
CFQ-R Atemwegsdomäne [Kinder-Version]	85,7±11,7	82,7±14,1	78,7±14,0	77,1±15,5

a: Neuberechnung anhand der GLI Referenzgleichung
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Table 14.1.3 und Table 14.1.4 aus dem Studienbericht der Studie VX19-445-116 [148], Table 1.1.1-Table 2.5.1 [150], Modul 4 Lumacaftor/Ivacaftor (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation) [141]

Ergänzende Studien für den indirekten Vergleich gegenüber beider zVT - Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Eine Gegenüberstellung der wichtigsten Parameter zur Demografie und den Baseline-Charakteristika der Studie VX-445-106 (Teil B) und der ergänzenden Studien für den indirekten Vergleich ist in Tabelle 4-47 dargestellt. Eine umfassende Charakterisierung der Studienpopulation und Zielpopulation der ergänzenden Studien für den indirekten Vergleich erfolgte bereits vollumfänglich in den Modulen 4 der Nutzenbewertungen zu Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit hF508del-Mutation im Alter von 6 bis 11 Jahren [141, 157].

Tabelle 4-47: Demografie und Baseline-Charakteristika der Patienten in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden

	IVA/TEZ/ELX VX18-445-106 (Teil B) N=29	LUM/IVA VX14-809-109 und VX13-809-011 (Teil B) gepoolt N=160	TEZ/IVA VX15-661-113 (Teil B) N=61
Demografie			
Geschlecht, n (%)			
männlich	12 (41,4)	66 (41,3)	31 (50,8)
weiblich	17 (58,6)	94 (58,8)	30 (49,2)
Alter zu Screening [Jahre]			
MW±SD	8,3±1,9	8,8±1,6	8,0±1,8
Median	8,0	9,0	8,0
Baseline-Charakteristika, MW±SD			
FEV_1% [%]	87,3±18,3	87,5±13,6	91,2±12,4
$LCI_{2,5}$	10,26±3,36	10,25±2,42	NA
Körpergewicht z-Score	-0,23±0,59	-0,14±0,90	0,18±0,94
BMI z-Score	-0,10±0,61	-0,09±0,86	0,39±0,90
CFQ-R Atemwegsdomäne [Kinder-Version]	81,8±12,0	78,5±14,4	81,7±13,9

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Table 1.1, Table 3.1, Table 3.2, Table 3.3, Table 3.4, Table 3.5 [154] und Table 1.1, Table 4.1, Table 4.2, Table 4.3, Table 4.4 [158]

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

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit. 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. Zusätzlich wird die offene Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106 (Studie VX19-445-107) beschrieben, die ergänzend zur Studie VX18-445-106 dargestellt wird.

Ergänzend zu der Studie VX18-445-106 und der Verlängerungsstudie VX19-445-107 werden die Studien VX19-445-116 sowie die Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor und die Studie VX15-661-113 für den indirekten Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beschrieben.

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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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 hF508del-Mutation (Anwendungsgebiet B). Die Patientengruppe von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation ist Gegenstand des Moduls 4 A und wird dort diskutiert.

Die Baseline-Charakteristika der Patienten mit hF508del-Mutation aus Teil B der Studie VX18-445-106 sind in Tabelle 4-40 dargestellt. Die Zielpopulation in diesem Anwendungsgebiet ist zu Baseline im Mittel 8,8 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. 86% der Patienten sind kaukasischer Abstammung. Die Patienten stammten aus Europa, Nordamerika und Australien.

Ca. 41% der Patienten wiesen zu Baseline einen FEV_1% von kleiner oder gleich 90% auf, der $LCI_{2,5}$ lag zu Baseline im Mittel bei 10,3. Etwa die Hälfte der Patienten wurde bereits mit CFTR-Modulatoren vorbehandelt. Der Großteil der Patienten wurde bereits mit Dornase alpha (ca. 76%) und (inhalativen) Bronchodilatatoren (ca. 93%) vorbehandelt, ebenso wie mit der Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (69%). Etwa 38,0% 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 Full Analysis Set (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 28 der 29 Patienten mit h508del-Mutation die Therapie ab. Ein Patienten brach die Therapie und die Studie frühzeitig ab (aufgrund eines Widerrufs der Einwilligungserklärung) [146].

Begleitbehandlungen

Angaben zu Begleitbehandlungen sind für Teil B der Studie VX18-445-106 in Tabelle 4-41 bis Tabelle 4-44 dargestellt. Alle Patienten erhielten zu Studienbeginn sowie am Ende von Teil B eine laufende CF-bezogene Medikation als Begleittherapie.

Zu Studienbeginn bestand bei ca. einem Drittel der Patienten mindestens eine laufende Antibiotikatherapie; zu Woche 24 erhielten ca. 29% der Patienten mindestens eine laufende Antibiotikatherapie. Bei etwa 79% 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 konstant. Inhalative Medikation erhielten zu Studienbeginn alle Patienten. Während der Studie blieb dieser Anteil unverändert. Ca. 90% der Patienten erhielten zu Studienbeginn und zu Woche 24 eine laufende Mukolytika-Therapie, eine laufende Therapie mit Bronchodilatatoren erhielten zu Studienbeginn und zu Woche 24 jeweils ca. 93% 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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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.

Endpunkte

In Teil B der Studie VX18-445-106 wurden die Endpunkte $LCI_{2,5}$, FEV_1%, 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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor.

Interventionsgruppe

Die Behandlung in Teil B der Studie VX18-445-106 wurde fortgeführt, d. h. es erfolgte eine gewichtsabhängige Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). 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 $LCI_{2,5}$, FEV_1%, 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.

Indirekte Vergleiche

Ergänzende Studien für den adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 wurden folgende Studien identifiziert:

Studien zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Die Studie VX19-445-116 war eine randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-IIIb-Studie und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Kindern mit CF ab von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation. Die Studie VX19-445-116 wurde bereits in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers umfangreich beschrieben. Insgesamt wurden 60 Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt und 61 Patienten mit Placebo behandelt und in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen. Alle Patienten weisen einen F508del/MF-Genotyp auf.

Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor

Die Studie VX14-809-109 war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische parallele Phase-III-Studie bei Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor über einen 24-wöchigen Behandlungszeitraum. Die Patienten wurden entweder der Lumacaftor/Ivacaftor- oder der Placebogruppe im Verhältnis 1:1 zugeteilt [127]. Insgesamt 103 Patienten aus dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und 101 Patienten aus dem Placebo-Arm mit hF508del-Mutation wurden in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen.

Die Studie VX14-809-109 wurde bereits in den Nutzenbewertungsprozess zu Lumacaftor/Ivacaftor (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation) eingeschlossen und folglich vollumfänglich in dem zugehörigen Modul 4 beschrieben [141]. Der G-BA akzeptierte die Studie VX14-809-109 in ihrer Qualität und leitete basierend auf dieser Studie einen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor ab [39].

Zusammenfassende Betrachtung der Studiendesigns und Patientenpopulationen für den adjustierten indirekten Vergleich

Tabelle 4-38 zeigt, dass das Design der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ähnlich war. In allen vier Studien wurden Patienten von 6 bis 11 Jahren mit stabiler CF eingeschlossen. In die Studie VX19-445-116 wurden Patienten mit F508del/MF-Mutation eingeschlossen, in die Studie VX14-809-109 wurden Patienten mit hF508del-Mutation eingeschlossen.

Die demografischen Merkmale und Baseline-Charakteristika der Patienten waren in den beiden eingeschlossenen Studien ähnlich (siehe Tabelle 4-46). Etwas mehr als die Hälfte der Patienten

war weiblich und das Durchschnittsalter zu Baseline lag zwischen 8,7 und 9,2 Jahren. In die Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 wurden jeweils Patienten mit FEV_1% ≥70 zu Screening eingeschlossen. Der mittlere FEV_1% zu Baseline zwischen den Studien war vergleichbar und lag zwischen 86,8 und 91,4. Der mittlere $LCI_{2,5}$-Wert lag zu Baseline zwischen 9,75 und 10,3. Auch der BMI und BMI z-Score waren zu Baseline vergleichbar, ebenso wie die Schweißchlorid-Konzentration. Die Werte der CFQ-R Atemwegsdomäne [Kinder-Version] waren in der Studie VX14-809-109 mit 77,1 im Placebo-Arm bzw. 78,7 im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm etwas niedriger als in Studie VX19-445-116 (82,7 bzw. 85,7).

Die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Designs und der betrachteten Patientenpopulation verringert das Potenzial für signifikante Verzerrung und unterstützt damit die Validität der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs.

Ergänzende Studien für den indirekten Vergleich gegenüber beiden zVT - Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor(zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Für den indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) basierend auf der Studie VX18-445-106 gegenüber den zVT Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurden folgende Studien identifiziert:

Studien zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Die Studie VX18-445-106 (Teil B) wurde bereits in den vorausgehenden Abschnitten umfangreich beschrieben. Insgesamt 29 Patienten mit hF508del-Mutation wurden aus dieser Studie in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor

Es wurden zwei relevante Studien für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor identifiziert – Studie VX14-809-109 und Studie VX13-809-011.

Die Studie VX14-809-109 wurde bereits im Abschnitt zum adjustierten indirekten Vergleich (Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor) beschrieben. Insgesamt 103 Patienten aus dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm mit hF508del-Mutation wurden in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

Die Studie VX13-809-011 war eine zweiteilige (Teil A und Teil B), einarmige, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation. Teil A der Studie bewertete die Sicherheit und Pharmakokinetik über 14 Tage und Teil B der Studie bewertete die Sicherheit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor über 24 Wochen [129]. In den indirekten Vergleich wurden Daten von 57 Patienten mit hF508del-Mutation aus Teil B der Studie eingeschlossen.

Eine umfangreiche Charakterisierung der Studie VX13-809-011 sowie der zugehörigen Zielpopulation erfolgte in Modul 4 A im Rahmen des Nutzenbewertungsprozesses zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation [141].

Studien zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Die Studie VX15-661-113 war eine zweiteilige (Teil A und Teil B), offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung des Pharmakokinetik-Profils, der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit CF und hF508del-Mutation sowie F508del/RF-Mutation. Die Daten aus Teil B wurden zur Schätzung der Ergebnisse für den Vergleich zu 24 Wochen verwendet [128]. In den indirekten Vergleich wurden Daten von 61 Patienten mit hF508del-Mutation eingeschlossen. Der Endpunkt $LCI_{2,5}$ wurde nur im Rahmen einer explorativen Substudie erhoben. Die Substudie wurde an einer kleinen Gruppe von Patienten an Zentren durchgeführt, die in der Lage waren, die Messungen vorzunehmen. Es lag eine unzureichende Anzahl an verwertbaren Tests vor, um aussagekräftige Schlussfolgerungen zu ziehen; daher wurden die $LCI_{2,5}$-Daten nicht in den indirekten Vergleich einbezogen.

Eine umfangreiche Charakterisierung der Studie VX15-661-113 sowie der zugehörigen Zielpopulation erfolgte in Modul 4 A im Rahmen des Nutzenbewertungsprozesses zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation [157].

Zusammenfassende Betrachtung der Studiendesigns und Patientenpopulationen für die indirekten Vergleiche

Tabelle 4-38 zeigt, dass das Design der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ähnlich war. In allen vier Studien wurden Patienten von 6 bis 11 Jahren mit stabiler CF und gleicher Mutation, nämlich hF508del-Mutation, eingeschlossen. In die Studien VX18-445-106, VX15-661-113 und VX13-809-011 wurden Patienten mit FEV_1% ≥40 zu Screening eingeschlossen, während in der Studie VX14-809-109 Patienten mit FEV_1% ≥70 zu Screening eingeschlossen wurden [14, 127-129]. Dennoch war der mittlere FEV_1% zu Baseline zwischen den Studien vergleichbar (siehe Tabelle 4-47).

Die demografischen Merkmale und Baseline-Charakteristika der Patienten waren in allen eingeschlossenen Studien ähnlich (siehe Tabelle 4-47). Rund die Hälfte der Patienten war weiblich und das Durchschnittsalter lag bei Screening zwischen 8,0 und 8,8 Jahren. In allen Studien lagen der mittlere Körpergewicht z-Score zwischen -0,23 und 0,18 und die mittleren FEV_1%-Werte zwischen 87,3 und 91,2. Auch der $LCI_{2,5}$, der BMI z-Score und die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] waren zu Baseline vergleichbar.

Die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Designs und der betrachteten Patientenpopulation verringert das Potenzial für signifikante Verzerrung und unterstützt damit die Validität der Ergebnisse der indirekten Vergleiche.

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 hF508del-Mutation war kaukasischer Abstammung (ca. 86%). 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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht medikamentösen Basistherapie der Patienten verabreicht (siehe Tabelle 4-41, Tabelle 4-42, Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44); dies entspricht ebenfalls dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patienten in Deutschland [162]. 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.

Aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen aller in die indirekten Vergleiche eingeschlossenen Studien, ist auch für diese Studien von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2.2 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 4-48: 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
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche							
VX19-445-116	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX14-809-109	ja[a]	ja[a]	ja[a]	ja[a]	ja	ja	niedrig[a]
VX13-809-011	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
VX15-661-113	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

a: Bei der Studie VX14-809-109 handelt es sich um eine RCT, die Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Placebo vergleicht. Für den adjustierten indirekten Vergleich der Studie VX19-445-116 mit der Studie VX14-809-109 werden beide Studienarme der Studie VX14-809-109 herangezogen, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegt daher für diesen adjustierten indirekten Vergleich nicht vor. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 wird allerdings ausschließlich der Lumacaftor/Ivacaftor-Arm der Studie VX14-809-109 betrachtet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ist daher für diesen indirekten Vergleich nicht auszuschließen. Aus diesem Grund wird im Folgenden auf Endpunktebene für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 keine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Studie VX14-809-109 vorgenommen, analog zum Vorgehen bei den einarmigen Studien.

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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Die für den adjustierten indirekten Vergleich ergänzend dargestellten Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 sind jeweils randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien, bei denen

die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und mittels eines computergenerierten Randomisierungscodes erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor.

In der Gesamtschau sind die Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Die für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor ergänzend dargestellte Studie VX14-809-109 ist eine RCT, deren Verzerrungspotenzial als niedrig anzusehen ist. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 wird allerdings ausschließlich der Lumacaftor/Ivacaftor-Arm der Studie VX14-809-109 betrachtet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszuschließen.

Bei den für die indirekten Vergleiche gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ergänzend dargestellten Studien VX13-809-011 und VX15-661-113 handelt es sich um offene, einarmige Studien. Daher ist hier das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen.

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 4-49: 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
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]	ja	nein
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]	ja	nein
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version]	ja	nein
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R und Responderanalyse [Eltern-Version]	ja	nein
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]	ja	nein
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]	ja	nein
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R und Responderanalyse [Kinder-Version und Eltern-Version]	ja	nein
• 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:		
• Anzahl der Patienten mit UE	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit SUE	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)	ja	ja
• 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:		
• erhöhte Transaminasewerte	ja	ja
• Hautausschlag	ja	ja
• 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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte, die in den adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor eingeschlossen werden – Studie VX19-445-116 und Studie VX14-809-109

Endpunkt	**IVA/TEZ/ELX vs. PLA**	**LUM/IVA vs. PLA**
	Studie VX19-445-116	**Studie VX14-809-109**
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
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	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]	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:		
• Anzahl der Patienten mit UE	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit SUE	ja	ja
• Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT		
• infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:		
• erhöhte Transaminasewerte	ja	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte, die in den indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – eingeschlossen werden – Studie VX18-445-106 (Teil B), Studie VX14-809-109, Studie VX13-809-011 (Teil B) und Studie VX15-661-113 (Teil B)

Endpunkt	**IVA/TEZ/ELX**	**LUM/IVA**		**TEZ/IVA**
	Studie VX18-445-106 (Teil B)	**Studie VX14-809-109**	**Studie VX13-809-011 (Teil B)**	**Studie VX15-661-113 (Teil B)**
Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$	ja	ja	ja	nein
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)	ja	ja	ja	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter				
• absolute Veränderung des BMI z-Score	ja	ja	ja	ja
• absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	ja	ja	ja	ja
Morbidität: pulmonale Exazerbationen				
• Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	ja	ja	nein	nein
• Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	ja	ja	nein	nein
• Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	ja	ja	nein	nein
Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:				
• absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]	ja	ja	ja	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

4.3.2.3.3.1 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 4-52: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	**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. 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 (N_2), 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. 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. Die Messung sollte jeweils vor der Bronchodilatation erfolgen und war daher definiert als Untersuchung bei einem Patienten, • der die Anwendung seiner kurzwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als 12 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte. 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 Bronchodilatatoren 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 Bronchodilatatoren 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 Bronchodilatatoren 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. Der MBW-Test sollte jeweils vor der spirometrischen Untersuchung durchgeführt werden.

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.
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche	
VX19-445-116	In der Studie VX19-445-116 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. In der Studie VX19-445-116 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. Die Analyse der absoluten Veränderung des $LCI_{2,5}$ über 24 Wochen 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 quantifiziert. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17]durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX14-809-109 und VX13-809-011	In den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 (Teil B) wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. In den Studien wurden zu jeder Visite jeweils drei Messungen durchgeführt anhand derer Ergebnisse durch einen externen Anbieter zentral jeweils ein $LCI_{2,5}$-Wert bestimmt wurde. Die Analyse der absoluten Veränderung des $LCI_{2,5}$ über 24 Wochen erfolgt für die Studie VX14-809-109 mittels der MMRM-Methode: Baseline-$LCI_{2,5}$, Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie Adjustierung nach FEV_1% (<90, ≥90) und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, sowohl on-treatment-Werte als auch Werte nach Abbruch der Studienmedikation. 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 quantifiziert. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17]durchgeführt. Für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor wird die absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ über 24 Wochen der beiden Studien VX14-809-109 und VX13-809-

Studie	Operationalisierung
	011 (Teil B) gemeinsam dargestellt und den Ergebnissen der Studie VX18-445-106 (Teil B) gegenübergestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Tag 15, Woche 4 und Woche 24 wurden in das Modell eingeschlossen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts über 24 Wochen nicht berücksichtigt. Die mittlere Änderung über 24 Wochen wird für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienarme anhand der Schätzer der LS MW aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW quantifiziert. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX15-661-113	Die Erhebung des $LCI_{2,5}$ in der Studie VX15-661-113 war Teil einer optionalen explorativen Substudie. Das Ziel war die Evaluation eines zum Zeitpunkt der Studie für den pharmazeutischen Unternehmer neuen $LCI_{2,5}$-Erhebungsinstruments und Bewertungsprozesses. Aufgrund einer unzureichenden Anzahl verwertbarer $LCI_{2,5}$-Tests waren Interpretationen und Schlussfolgerungen basierend auf dem $LCI_{2,5}$ im Rahmen der Studie nicht möglich. Auf die Darstellung von Ergebnissen des Endpunkts $LCI_{2,5}$ im Rahmen des indirekten Vergleichs wird daher verzichtet.
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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche						
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig[a]

a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Studie VX14-809-109 erfolgt auf Endpunktebene nur für den adjustierten indirekten Vergleich der Studie VX19-445-116 mit der Studie VX14-809-109. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 erfolgt auf Endpunktebene keine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Studie VX14-809-109, analog zum Vorgehen bei den einarmigen Studien.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei den Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien 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 für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Die für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor ergänzend dargestellte Studie VX14-809-109 ist eine RCT, deren Verzerrungspotenzial als niedrig anzusehen ist. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 wird allerdings ausschließlich der Lumacaftor/Ivacaftor-Arm der Studie VX14-809-109 betrachtet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszuschließen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX13-809-011, die in den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX18-445-106 eingeschlossen wurde, 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 4-54: 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 hF508del-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	25	10,26±3,36	9	9,27±2,65	9	-2,67±2,32	23	-2,00±0,34 [-2,69; -1,31]; 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 1.2.1.7 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Der mittlere $LCI_{2,5}$-Wert lag zu Baseline bei 10,26 (SD: 3,36) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 9,27 (SD: 2,65) ab, was einer Verbesserung entspricht. Die mittlere absolute Änderung des $LCI_{2,5}$ zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verminderung um 2,67, und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer statistisch signifikanten Verminderung um 2,00 ([95%-KI]: [-2,69; -1,31]; p<0,0001) auf.

Tabelle 4-55: 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]

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.
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).
MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Table 14.2.8.2 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]

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 4-8).

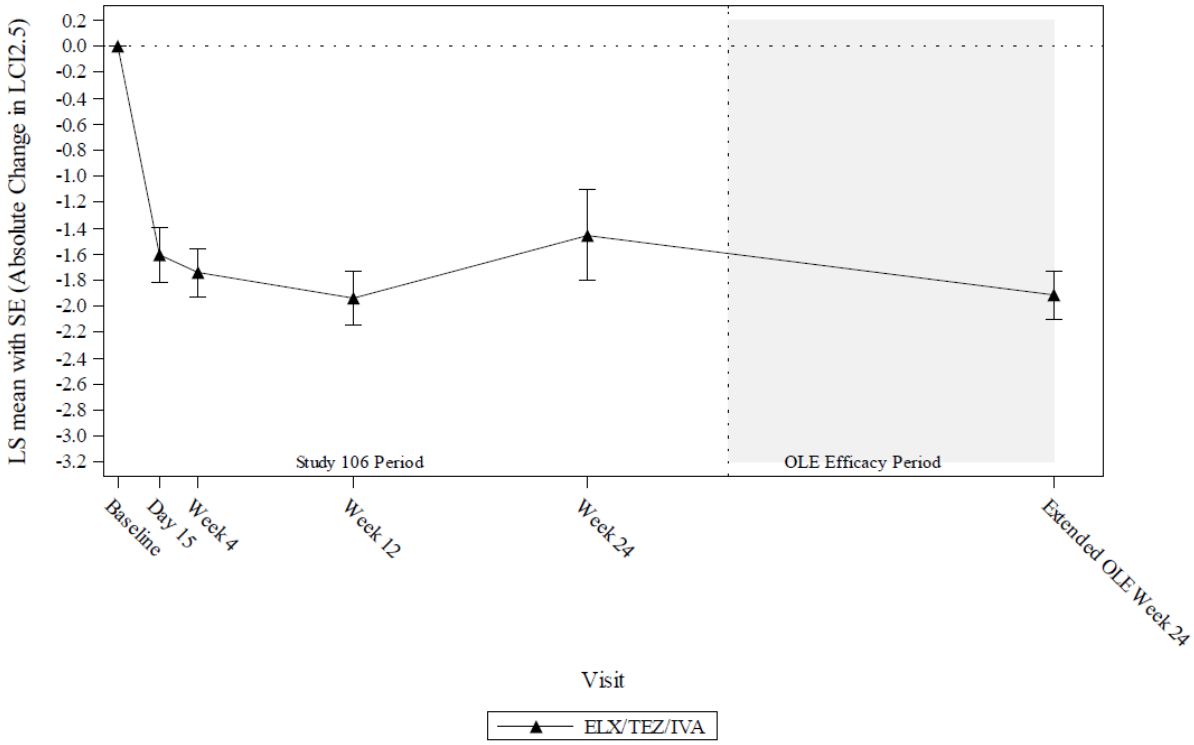


Abbildung 4-8: Verlauf der absoluten Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)
Quelle: Figure 14.2.8.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)

Behandlungsarm	Deskriptive Analyse		Veränderung über 24 Wochen (MMRM)		Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.
	Baseline		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA bzw. LUM/IVA - PLA	Differenz IVA/TEZ/ELX – LUM/IVA
	N	MW±SD	LS MW±SE	ΔLS MW [95%-KI]	ΔLS MW [95%-KI]
Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor					
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation					-1,2 [-1,7; -0,6]
IVA/TEZ/ELX	60	10,3±2,2	-2,3±0,2	-2,3 [-2,7; -1,8]	
PLA	61	9,8±1,9	0,0±0,2		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation					
LUM/IVA	103	10,3±2,4	-1,0±0,1	-1,1 [-1,4; -0,8]	
PLA	101	10,3±2,2	0,1±0,1		

Baseline ist in beiden Studien definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Studie VX19-445-116: 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.
Studie VX14-809-109: MMRM: Baseline-$LCI_{2,5}$, Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach FEV_1% (<90, ≥90) und Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, sowohl on-treatment-Werte als auch Werte nach Abbruch der Studienmedikation.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 1.2.1 [150]

In der Studie VX19-445-116 verringerte sich der mittlere $LCI_{2,5}$ unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) um 2,3, im Placebo-Arm kam es zu keiner Veränderung des Wertes. Die mittlere absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von -2,3 ([95%-KI]: [-2,7; -1,8]) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In der Studie VX14-809-109 verringerte sich der mittlere $LCI_{2,5}$ unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor um 1,0, im Placebo-Arm erhöhte sich der Wert um 0,1. Die mittlere absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von -1,1 ([95%-KI]: [-1,4; -0,8]) zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor.

Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im adjustierten indirekten Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikanten Verringerung des $LCI_{2,5}$ um 1,2 ([95%-KI]: [-1,7; -0,6]).

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] bzw. VX15-661-113 [Teil B])

Behandlungsarm Studie	**Deskriptive Analyse**		**Veränderung über 24 Wochen (MMRM)**		
	Baseline		**Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)**		**Differenz IVA/TEZ/ELX - zVT**
	N	**MW±SD**	**N**	**ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert**	**ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
Patienten mit hF508del-Mutation					
Indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor					
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	25	10,26±3,36	18	-2,00 [-2,68; -1,33]; p<0,0001	-0,89 [-1,60; -0,18]; p=0,0148 -0,66 [-1,17; -0,16]; p=0,0102
LUM/IVA (VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] gepoolt)	127	10,25±2,42	121	-1,11 [-1,35; -0,88]; p<0,0001	
Indirekter Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)					
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	25	10,26±3,36	18	-2,00 [-2,68; -1,33]; p<0,0001	-
TEZ/IVA (VX15-661-113 [Teil B])	-	-	-	-	

MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Tag 15, Woche 4 und Woche 24 wurden in das Modell eingeschlossen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt.
SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. LUM/IVA bzw. IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA) 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 3.5 [154] und Table 3.5 [155]

Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) verminderte sich der mittlere $LCI_{2,5}$ um 2,00 ([95%-KI]: [-2,68; -1,33]; p<0,0001), unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor verminderte sich der mittlere $LCI_{2,5}$ um 1,11 ([95%-KI]: [-1,35; -0,88]; p<0,0001). Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich

Ivacaftor) resultiert im Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikanten Verbesserung des $LCI_{2,5}$ (ΔLS MW -0,89 ([95%-KI]: [-1,60; -0,18]; p=0,0148)). Der Effekt ist allerdings nicht klinisch relevant.

Für den Endpunkt $LCI_{2,5}$ sind keine indirekten Vergleiche gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) möglich, da in der Studie VX15-661-113 der Endpunkt $LCI_{2,5}$ nur im Rahmen einer explorativen Substudie erhoben wurde und nur eine unzureichende Anzahl an verwertbaren Tests vorlag.

4.3.2.3.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – 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 4-58: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	**Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)** Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der ATS/ ERS sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben [96]. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten, • der die Anwendung seines kurzwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen: • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner 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. Die Normierung des FEV_1 erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) [97]. Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV_1% über 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Visite als fester Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline- FEV_1%. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung

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.
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche	
VX19-445-116	In der Studie VX19-445-116 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) 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. Die Analyse der absoluten Veränderung des FEV_1% über 24 Wochen 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 quantifiziert. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX14-809-109 und VX13-809-011	In den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 (Teil B) wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte zu jeder Visite. Die Analyse der absoluten Veränderung des FEV_1% über 24 Wochen erfolgt für die Studie VX14-809-109 mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie Adjustierung nach FEV_1% (<90, ≥90) und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, sowohl on-treatment-Werte als auch Werte nach Abbruch der Studienmedikation. In der Studie VX14-809-109 erfolgte die Normierung des FEV_1 nach der Wang-Hankinson Referenzgleichung. Da die Normierung in Studie VX19-445-116 mittels GLI Referenzgleichung erfolgte, wurde der FEV_1% für die Daten aus Studie VX14-809-109 anhand des GLI Standards neu berechnet. 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 quantifiziert. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	Für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor wird die absolute Veränderung des FEV_1% über 24 Wochen der beiden Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 (Teil B) gemeinsam dargestellt und den Ergebnissen der Studie VX18-445-106 (Teil B) gegenübergestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Tag 15, Woche 4 und Woche 24 wurden in das Modell eingeschlossen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Die mittlere Änderung über 24 Wochen wird für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienarme anhand der Schätzer der LS MW aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW quantifiziert. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX15-661-113	In der Studie VX15-661-113 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte bei Screening, sowie an Tag 1 und 15, in Woche 4, 8, 16, 24, und bei der Safety Follow-Up-Visite 4 Wochen nach letzter Dosisgabe. Für den indirekten Vergleich wird die absolute Veränderung des FEV_1% über 24 Wochen dargestellt und den Ergebnissen der Studie VX18-445-106 (Teil B) gegenübergestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 wurden in das Modell eingeschlossen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Die mittlere Änderung über 24 Wochen wird für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienarme anhand der Schätzer der LS MW aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW quantifiziert. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche						
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig[a]

a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Studie VX14-809-109 erfolgt auf Endpunktebene nur für den adjustierten indirekten Vergleich der Studie VX19-445-116 mit der Studie VX14-809-109. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 erfolgt auf Endpunktebene keine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Studie VX14-809-109, analog zum Vorgehen bei den einarmigen Studien.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei den Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien 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 für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Die für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor ergänzend dargestellte Studie VX14-809-109 ist eine RCT, deren Verzerrungspotenzial als niedrig anzusehen ist. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 wird allerdings ausschließlich der Lumacaftor/Ivacaftor-Arm der Studie VX14-809-109 betrachtet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszuschließen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmigen Studien VX13-809-011 und VX15-661-113, die in den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) basierend auf der Studie VX18-445-106 eingeschlossen wurden, 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 4-60: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) 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 hF508del-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	25	87,26±18,31	6	103,00±10,76	6	13,13±10,04	25	12,01±1,95 [7,99; 16,02]; 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 1.2.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Der mittlere FEV_1% lag zu Baseline bei 87,26% (SD: 18,31) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 103,00% (SD: 10,76) an, was einer Verbesserung entspricht. Die mittlere absolute Änderung des FEV_1% zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verbesserung von 13,13 Prozentpunkten und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer statistisch signifikanten Verbesserung von 12,01 Prozentpunkten ([95%-KI]: [7,99; 16,02]; p<0,0001) auf.

Tabelle 4-61: 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)

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]
Patienten mit hF508del-Mutation				
IVA/TEZ/ELX	25	87,26±18,31	19	12,2±2,1 [7,8; 16,6]

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.
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).
MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.
MMRM für die Analyse getrennt nach Genotyp: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
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 [147]; Table 1.2.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Der mittlere FEV_1% 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 B relevanten Patienten mit hF508del-Mutation lag der mittlere FEV_1% zu Baseline bei 87,26% (SD: 18,31) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine Verbesserug von 12,2 Prozentpunkten ([95%-KI]: [7,8; 16,6]).

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 4-9).

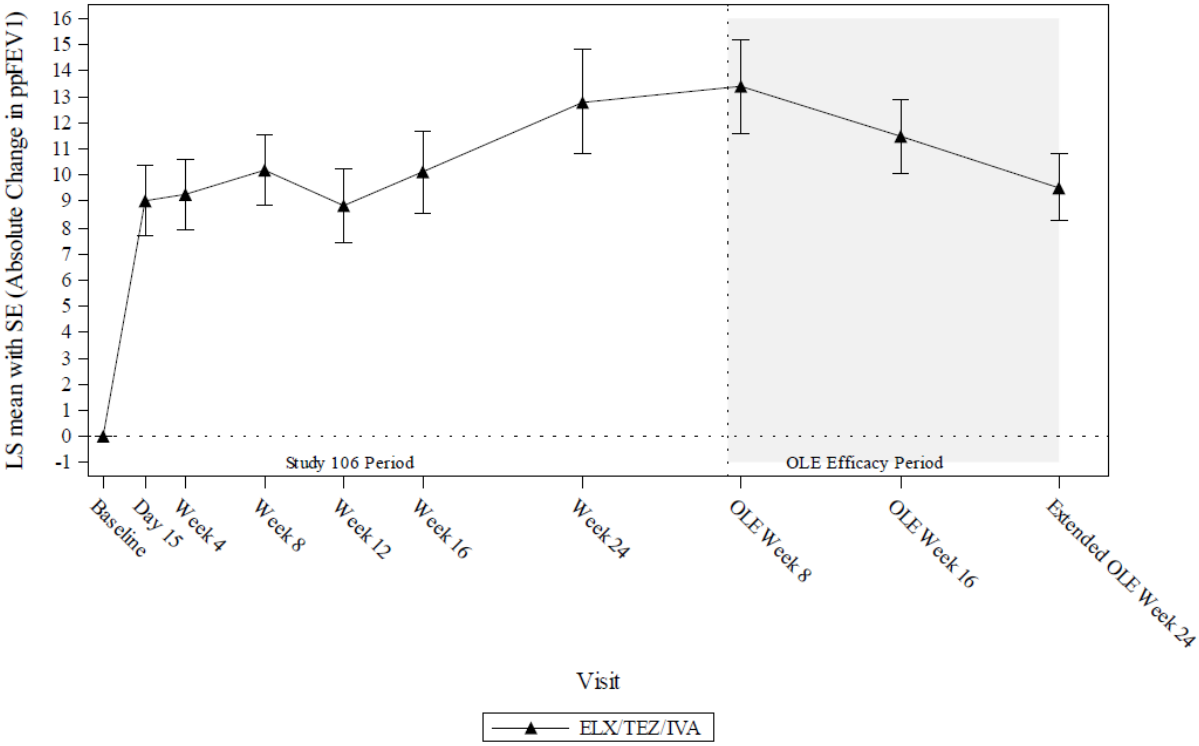


Abbildung 4-9: Verlauf der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.1.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)

Behandlungsarm	Deskriptive Analyse		Veränderung über 24 Wochen (MMRM)		Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.
	Baseline		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA bzw. LUM/IVA - PLA	Differenz IVA/TEZ/ELX – LUM/IVA
	N	MW±SD	LS MW±SE	ΔLS MW [95%-KI]	ΔLS MW [95%-KI]
Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor					
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation					8,6 [4,1; 13,1]
IVA/TEZ/ELX	60	91,4±13,8	9,5±1,5	11,0 [6,9; 15,1]	
PLA	61	87,2±15,8	-1,5±1,5		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation					
LUM/IVA	103	86,8±13,6	1,0±0,8	2,4 [0,4; 4,4]	
PLA	101	88,6±11,1	-1,4±0,8		

Baseline ist in beiden Studien definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Studie VX19-445-116: 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.
Studie VX14-809-109: MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach FEV_1% (<90, ≥90) und Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, sowohl on-treatment-Werte als auch Werte nach Abbruch der Studienmedikation.
In der Studie VX14-809-109 erfolgte die Normierung des FEV_1 nach der Wang-Hankinson Referenzgleichung. Da die Normierung in Studie VX19-445-116 mittels GLI Referenzgleichung erfolgte, wurde der FEV_1% für die Daten aus Studie VX14-809-109 anhand des GLI Standards neu berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Table 1.1.1 [150]

In der Studie VX19-445-116 erhöhte sich der mittlere FEV_1% unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) um 9,5 Prozentpunkte, im Placebo-Arm verringerte sich der Wert um 1,5 Prozentpunkte. Die mittlere absolute

Veränderung des FEV_1% über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 11,0 Prozentpunkten ([95%-KI]: [6,9; 15,1]) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In der Studie VX14-809-109 hingegen erhöhte sich der mittlere FEV_1% unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor um 1,0 Prozentpunkte, im Placebo-Arm verringerte sich der Wert um 1,4 Prozentpunkte. Die mittlere absolute Veränderung des FEV_1% über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 2,4 Prozentpunkten ([95%-KI]: [0,4; 4,4]) zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor.

Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im adjustierten indirekten Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikanten Verbesserung des FEV_1% um 8,6 Prozentpunkte ([95%-KI]: [4,1; 13,1]).

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT - Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] bzw. VX15-661-113 [Teil B])

Behandlungsarm Studie	Deskriptive Analyse		Veränderung über 24 Wochen (MMRM)		
	Baseline		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)		Differenz IVA/TEZ/ELX - zVT
	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit hF508del-Mutation					
Indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor					
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	25	87,3±18,3	25	11,7 [8,4; 15,1]; p<0,0001	11,5 [7,9; 15,1]; p<0,0001 1,5 [1,0; 1,9]; p<0,0001
LUM/IVA (VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] gepoolt)	158	87,5±13,6	156	0,2 [-1,0; 1,4]; p=0,6906	
Indirekter Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)					
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	25	87,3±18,3	25	11,7 [8,4; 15,1]; p<0,0001	10,0 [6,0; 13,9]; p<0,0001 1,2 [0,7; 1,7]; p<0,0001
TEZ/IVA (VX15-661-113 [Teil B])	61	91,2±12,4	61	1,8 [-0,2; 3,7]; p=0,0724	

MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 wurden in das Modell eingeschlossen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. LUM/IVA bzw. IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA) 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 3.1 [154] und Table 4.1 [158], Table 3.1 und Table 4.1 [155]

Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhöhte sich der mittlere FEV_1% um 11,7 Prozentpunkte ([95%-KI]: [8,4; 15,1]; p<0,0001), unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor hingegen erhöhte sich der mittlere FEV_1% um 0,2 Prozentpunkte ([95%-KI]: [-1,0; 1,4]; p=0,6906). Die Behandlung mit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikanten Verbesserung des FEV_1% (ΔLS MW 11,5 ([95%-KI]: [7,9; 15,1]; p<0,0001)), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 1,5 [1,0; 1,9]; p<0,0001).

Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhöhte sich der mittlere FEV_1% um 11,7 Prozentpunkte ([95%-KI]: [8,4; 15,1]; p<0,0001), unter der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hingegen erhöhte sich der mittlere FEV_1% um 1,8 Prozentpunkte ([95%-KI]: [-0,2; 3,7]; p=0,0724). Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im Vergleich zu der Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in einer statistisch signifikanten Verbesserung des FEV_1% (ΔLS MW 10,0 ([95%-KI]: [6,0; 13,9]; p<0,0001)), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 1,2 [0,7; 1,7]; p<0,0001).

4.3.2.3.3.3 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 4-64: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	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: $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^{L} - 1}{LS} & , \quad L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , \quad L = 0 \end{cases}$ 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). **Absolute Veränderung des BMI** 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: $\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ **Absolute Veränderung des BMI z-Score** Der BMI z-Score wurde anhand der zuvor beschriebenen Vorgehensweise berechnet. **Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score** 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. **Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score** 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. 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

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.
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche	
VX19-445-116	In der Studie VX19-445-116 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. Die Messung des Körpergewichts und 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 Analyse der absoluten Veränderung der Wachstumsparameter BMI und BMI z-Score über 24 Wochen 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 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 quantifiziert. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX14-809-109 und VX13-809-011	In den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 (Teil B) wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jeder Visite. Die Analyse der absoluten Veränderung der Wachstumsparameter BMI und BMI z-Score über 24 Wochen erfolgt für die Studie VX14-809-109 mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie Adjustierung nach FEV_1% (<90, ≥90) und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, sowohl on-treatment-Werte als auch Werte nach Abbruch der Studienmedikation. 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 quantifiziert. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor wird die absolute Veränderung des BMI z-Score und des Körpergewicht z-Score über 24 Wochen der beiden Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 (Teil B) gemeinsam dargestellt und den Ergebnissen der Studie VX18-445-106 (Teil B) gegenübergestellt. Die Analyse erfolgte

Studie	Operationalisierung
	mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Die mittlere Änderung zu Woche 24 wird für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienarme anhand der Schätzer der LS MW aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW quantifiziert. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX15-661-113	In der Studie VX15-661-113 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zum Screening, sowie an Tag 1, 15 und in der Woche 4, 7, 16, 24 und zur Safety Follow-Up-Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis. Für den indirekten Vergleich wird die absolute Veränderung des BMI z-Score und des Körpergewicht z-Score über 24 Wochen dargestellt und den Ergebnissen der Studie VX18-445-106 (Teil B) gegenübergestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Die mittlere Änderung zu Woche 24 wird für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienarme anhand der Schätzer der LS MW aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW quantifiziert. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche						
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig[a]
a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Studie VX14-809-109 erfolgt auf Endpunktebene nur für den adjustierten indirekten Vergleich der Studie VX19-445-116 mit der Studie VX14-809-109. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 erfolgt auf Endpunktebene keine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Studie VX14-809-109, analog zum Vorgehen bei den einarmigen Studien.						

Bei den Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien 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 für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Die für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor ergänzend dargestellte Studie VX14-809-109 ist eine RCT, deren Verzerrungspotenzial als niedrig anzusehen ist. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 wird allerdings ausschließlich der Lumacaftor/Ivacaftor-Arm der Studie VX14-809-109 betrachtet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszuschließen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmigen Studien VX13-809-011 und VX15-661-113, die in den indirekten Vergleich

gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) basierend auf der Studie VX18-445-106 eingeschlossen wurden, 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 4-66: 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 hF508del-Mutation								
Absolute Veränderung des BMI								
IVA/TEZ/ELX	29	16,26±1,61	13	17,53±1,80	13	1,26±0,85	13	1,14±0,26 [0,58; 1,71]; p=0,0008
Absolute Veränderung des BMI z-Score								
IVA/TEZ/ELX	29	-0,10±0,61	13	0,34±0,52	13	0,45±0,35	13	0,41±0,10 [0,18; 0,63]; p=0,0018

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 1.2.1.2 und Table 1.2.1.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Der mittlere BMI lag zu Baseline bei 16,26 kg/m² (SD: 1,61) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 17,53 kg/m² (SD: 1,80) an. Die mittlere absolute Änderung des BMI zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Zunahme von 1,26 kg/m² und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant und beträgt 1,14 kg/m² ([95%-KI]: [0,58; 1,71]; p=0,0008).

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 -0,10 (SD: 0,61) zu Baseline auf 0,34 (SD: 0,52) zu Woche 24 an. Die mittlere absolute Änderung des BMI z-Score zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Zunahme von 0,45 und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant und beträgt 0,41 ([95%-KI]: [0,18; 0,63]; p=0,0018).

Tabelle 4-67: 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]

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.
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).
MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
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 [147]

Der mittlere BMI lag zu Baseline bei 16,39 kg/m^2 (SD: 1,69) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine Zunahme von 1,27 kg/m^2 ([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 4-10 und Abbildung 4-11).

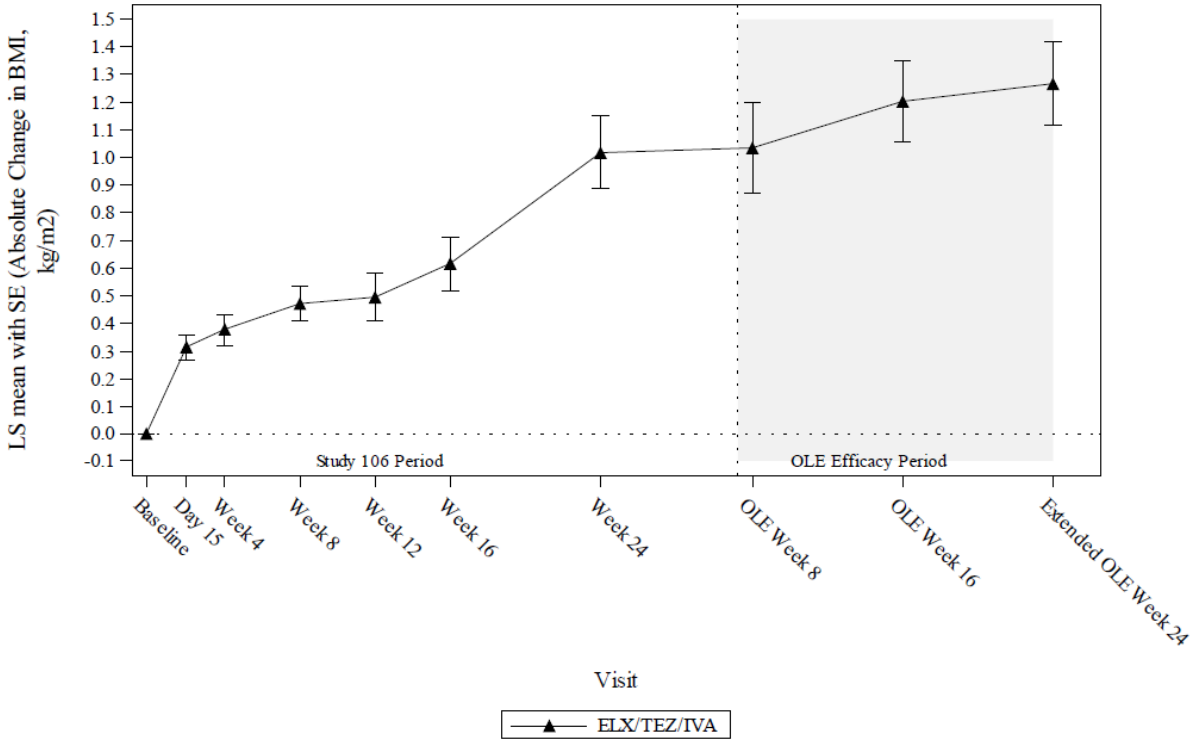


Abbildung 4-10: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)
Quelle: Figure 14.2.4.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

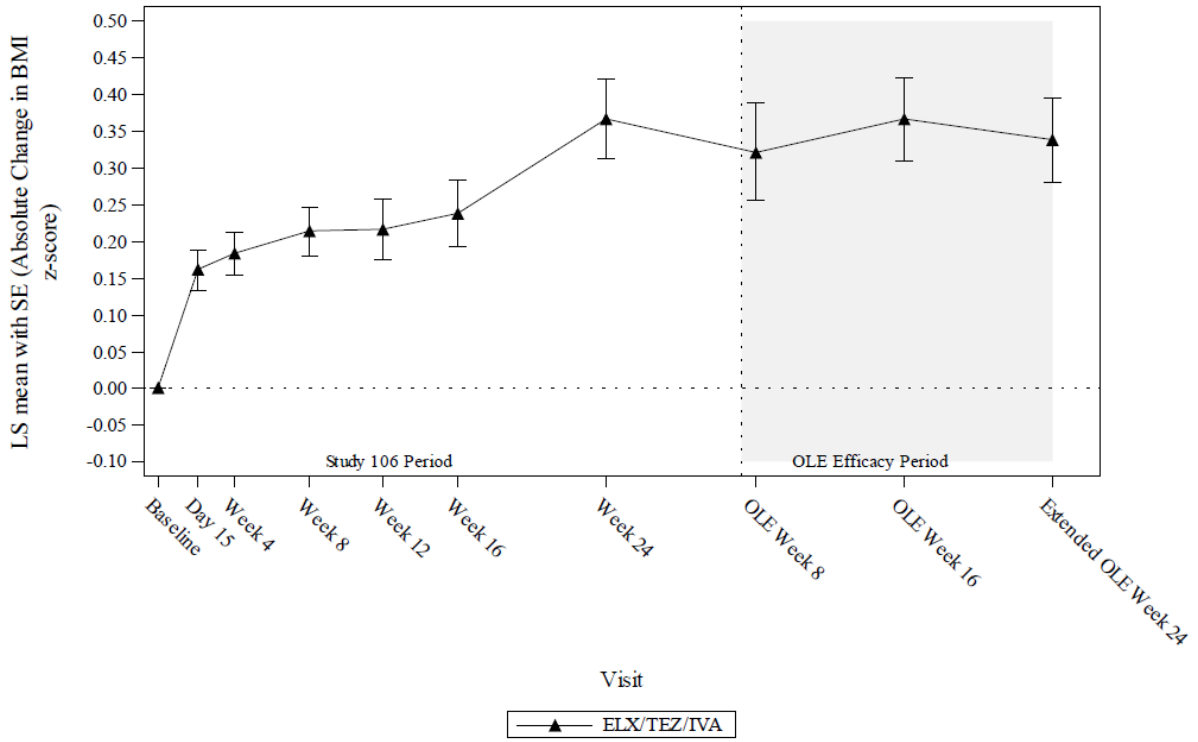


Abbildung 4-11: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.4.2 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-68: 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 hF508del-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	29	-0,23±0,59	13	0,26±0,53	13	0,33±0,28	13	0,23±0,08 [0,06; 0,40]; p=0,0110

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 1.2.1.5 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Der mittlere Körpergewicht z-Score lag zu Baseline bei -0,23 (SD: 0,59) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 0,26 (SD: 0,53) an. Die mittlere absolute Änderung des Körpergewicht z-Score zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Zunahme von 0,33 und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer statistisch signifikanten Zunahme von 0,23 ([95%-KI]: [0,06; 0,40]; p=0,0110) auf.

Tabelle 4-69: 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 hF508del-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	29	-0,23±0,91	13	0,12±0,87	13	0,01±0,18	13	0,00±0,05 [-0,11; 0,11]; p=0,9886

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 1.2.1.6 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Der mittlere Körpergröße z-Score lag zu Baseline bei -0,23 (SD: 0,91) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 0,12 (SD: 0,87) an. Eine Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 ist weder für die Änderung des Körpergrößen z-Score (0,01) noch für die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung (LS MW 0,00 ([95%-KI]: [-0,11; 0,11]; p=0,9886)) erkennbar.

Tabelle 4-70: 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]

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.
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).
MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 14.2.6.4 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]

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]).

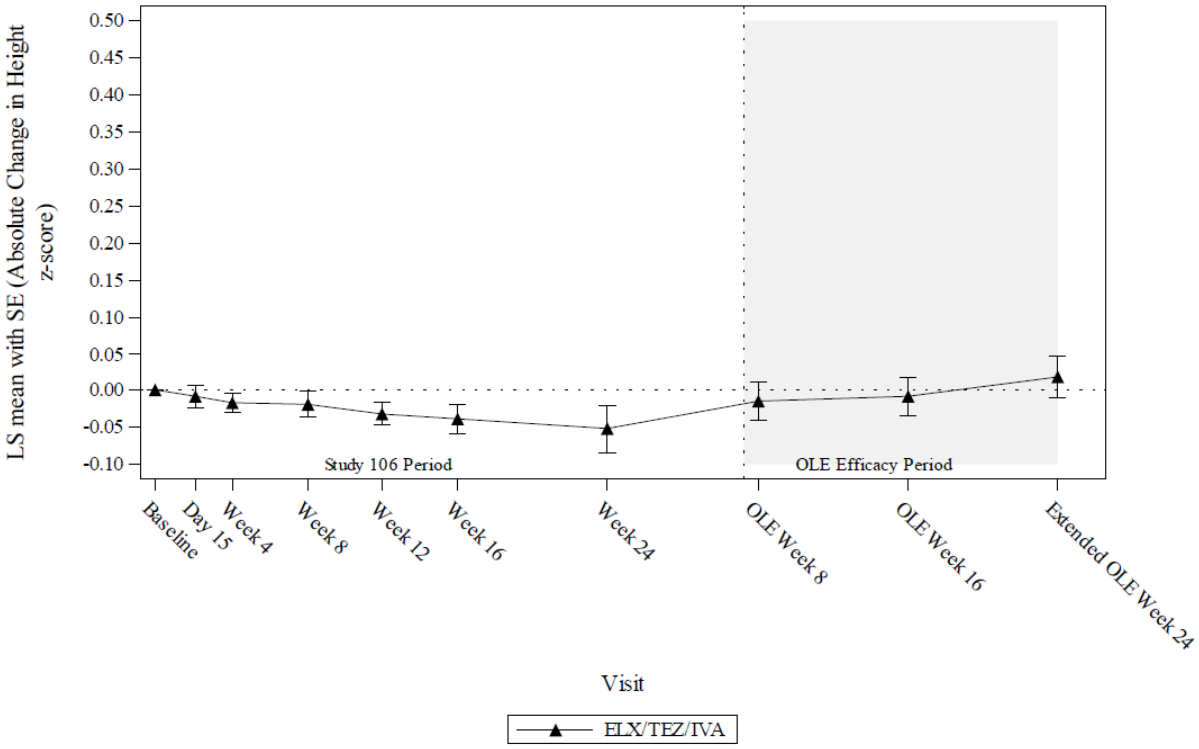


Abbildung 4-12: Verlauf der absoluten Veränderung des Körpergröße z-Score – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.6.2 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)

Behandlungsarm	Deskriptive Analyse		Veränderung zu Woche 24 (MMRM)		Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.
	Baseline		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)	Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA bzw. LUM/IVA - PLA	Differenz IVA/TEZ/ELX – LUM/IVA
	N	MW±SD	LS MW±SE	ΔLS MW [95%-KI]	ΔLS MW [95%-KI]
Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor					
Absolute Veränderung des BMI					
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation					0,5 [0,2; 0,9]
IVA/TEZ/ELX	60	16,3±1,8	0,9±0,1	0,7 [0,4; 0,9]	
PLA	61	16,1±2,3	0,3±0,1		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation					
LUM/IVA	103	16,4±1,7	0,4±0,1	0,1 [-0,1; 0,3]	
PLA	101	16,5±2,0	0,3±0,1		
Absolute Veränderung des BMI z-Score					
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation					0,2 [0,1; 0,4]
IVA/TEZ/ELX	60	-0,2±0,8	0,3±0,0	0,3 [0,1; 0,4]	
PLA	61	-0,4±0,9	0,0±0,0		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation					
LUM/IVA	103	-0,1±0,8	0,1±0,0	0,0 [-0,1; 0,1]	
PLA	101	-0,1±0,9	0,1±0,0		

Baseline ist in beiden Studien definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Studie VX19-445-116: 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.
Studie VX14-809-109: MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach FEV_1% (<90, ≥90) und Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg). Alle Werte bis

Behandlungsarm	Deskriptive Analyse		Veränderung zu Woche 24 (MMRM)		Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.
	Baseline		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)	Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA bzw. LUM/IVA - PLA	Differenz IVA/TEZ/ELX – LUM/IVA
	N	MW±SD	LS MW±SE	ΔLS MW [95%-KI]	ΔLS MW [95%-KI]
Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, sowohl on-treatment-Werte als auch Werte nach Abbruch der Studienmedikation. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.6.1 und Table 1.7.1 [150]					

In der Studie VX19-445-116 erhöhte sich der mittlere BMI unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) um 0,9 kg/m^2, im Placebo-Arm kam es zu einer Erhöhung um 0,3 kg/m^2. Die mittlere absolute Veränderung des BMI zwischen Baseline und Woche 24 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 0,7 kg/m^2 ([95%-KI]: [0,4; 0,9]) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In der Studie VX14-809-109 erhöhte sich der mittlere BMI unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor um 0,4 kg/m^2, im Placebo-Arm erhöhte sich der Wert um 0,3 kg/m^2. Für die mittlere absolute Veränderung des BMI zwischen Baseline und Woche 24 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien (ΔLS MW 0,1 kg/m^2 ([95%-KI]: [-0,1; 0,3])).

Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im adjustierten indirekten Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikanten Erhöhung des BMI um 0,5 kg/m^2 ([95%-KI]: [0,2; 0,9]).

In der Studie VX19-445-116 erhöhte sich der mittlere BMI z-Score unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) um 0,3, im Placebo-Arm kam es zu keiner Erhöhung. Die mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score zwischen Baseline und Woche 24 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 0,3 ([95%-KI]: [0,1; 0,4]) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In der Studie VX14-809-109 erhöhte sich der mittlere BMI z-Score unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor um 0,1, im Placebo-Arm erhöhte sich der Wert ebenfalls um 0,1. Für die mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score zwischen Baseline und Woche 24 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien (ΔLS MW 0,0 [95%-KI]: [-0,1; 0,1]).

Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im adjustierten indirekten Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikanten Erhöhung des BMI z-Score um 0,2 ([95%-KI]: [0,1; 0,4]).

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] bzw. VX15-661-113 [Teil B])

Behandlungsarm Studie	Deskriptive Analyse		Veränderung zu Woche 24 (MMRM)		
	Baseline		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)		Differenz IVA/TEZ/ELX - zVT
	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit hF508del-Mutation					
Indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor					
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	29	-0,10±0,61	13	0,40 [0,25; 0,55]; p<0,0001	0,29 [0,13; 0,46]; p=0,0004 0,92 [0,35; 1,50]; p=0,0018
LUM/IVA (VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] gepoolt)	160	-0,09±0,86	154	0,10 [0,05; 0,16]; p<0,0001	
Indirekter Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)					
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	29	-0,10±0,61	13	0,40 [0,25; 0,55]; p<0,0001	0,42 [0,24; 0,59]; p<0,0001 1,32 [0,67; 1,96]; p=0,0001
TEZ/IVA (VX15-661-113 [Teil B])	61	0,39±0,90	58	-0,02 [-0,10; 0,06]; p=0,6755	

MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.
SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. LUM/IVA bzw. IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA) 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 3.3 [154] und Table 4.3 [158], Table 3.3 und Table 4.3 [155]

Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhöhte sich der mittlere BMI z-Score um 0,40 ([95%-KI]: [0,25; 0,55]; p<0,0001), unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor hingegen erhöhte sich der mittlere BMI z-Score um 0,10 ([95%-KI]: [0,05; 0,16]; p<0,0001). Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikanten Verbesserung des BMI z-Score (ΔLS MW 0,29 ([95%-KI]: [0,13; 0,46]; p=0,0004)), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,92 [0,35; 1,50]; p=0,0018).

Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhöhte sich der mittlere BMI z-Score um 0,40 ([95%-KI]: [0,25; 0,55]; p<0,0001), unter der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hingegen verminderte sich der mittlere BMI z-Score um 0,02 ([95%-KI]: [-0,10; 0,06]; p=0,6755). Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im Vergleich zu der Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in einer statistisch signifikanten Verbesserung des BMI z-Score (ΔLS MW 0,42 ([95%-KI]: [0,24; 0,59]; p<0,0001)), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 1,32 [0,67; 1,96]; p=0,0001).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] bzw. VX15-661-113 [Teil B])

Behandlungsarm Studie	Deskriptive Analyse		Veränderung zu Woche 24 (MMRM)		
	Baseline		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)		Differenz IVA/TEZ/ELX - zVT
	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit hF508del-Mutation					
Indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor					
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	29	-0,23±0,59	13	0,28 [0,18; 0,39]; p<0,0001	0,20 [0,08; 0,31]; p=0,0006 0,87 [0,30; 1,45]; p=0,0032
LUM/IVA (VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] gepoolt)	160	-0,14±0,90	154	0,09 [0,05; 0,12]; p<0,0001	
Indirekter Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)					
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	29	-0,23±0,59	13	0,28 [0,18; 0,39]; p<0,0001	0,28 [0,16; 0,40]; p<0,0001 1,26 [0,62; 1,90]; p=0,0002
TEZ/IVA (VX15-661-113 [Teil B])	61	0,18±0,94	58	0,00 [-0,06; 0,06]; p=0,9309	

MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Tag 15, Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.
SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. LUM/IVA bzw. IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA) 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 3.2 [154]und Table 4.2 [158], Table 3.2 und Table 4.2 [155]

Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhöhte sich der mittlere Körpergewicht z-Score um 0,28 ([95%-KI] [0,18; 0,39]; p<0,0001), unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor hingegen erhöhte sich der mittlere Körpergewicht z-Score um 0,09 ([95%-KI]: [0,05; 0,12]; p<0,0001). Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikanten Verbesserung des Körpergewicht z-Score (ΔLS MW 0,20 ([95%-KI]: [0,08; 0,31]; p=0,0006)), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,87 [0,30; 1,45]; p=0,0032).

Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhöhte sich der mittlere Körpergewicht z-Score um 0,28 ([95%-KI]: [0,18; 0,39]; p<0,0001), unter der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hingegen blieb der mittlere Körpergewicht z-Score konstant (ΔLS MW 0,00 ([95%-KI]: [-0,06; 0,06]; p=0,9309)). Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im Vergleich zu der Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in einer statistisch signifikanten Verbesserung des Körpergewicht z-Score (ΔLS MW 0,28 ([95%-KI]: [0,16; 0,40]; p<0,0001)), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 1,26 [0,62; 1,90]; p=0,0002).

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 4-74: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	**Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration** 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. Die Chloridionenkonzentration wird in mmol/L gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität. 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. 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 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. 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.

Studie	Operationalisierung
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche	
VX19-445-116	In der Studie VX19-445-116 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. 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. Die Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen erfolgte 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 quantifiziert. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX14-809-109	In der Studie VX14-809-109 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. Die Sammlung der Schweißproben erfolgte zu jedem Studienbesuch. Die Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen erfolgt mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie Adjustierung nach Baseline-Schweißchlorid-Konzentration, FEV_1% (<90, ≥90) und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, sowohl on-treatment-Werte als auch Werte nach Abbruch der Studienmedikation. 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 quantifiziert. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche						
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Bei den Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien 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 für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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 4-76: 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 hF508del-Mutation								
IVA/TEZ/ELX	26	99,25±10,79	10	33,95±15,82	10	-67,85±13,79	26	-68,89±2,35 [-73,87; -63,92]; 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 1.2.1.4 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Die mittlere Schweißchlorid-Konzentration lag zu Baseline bei 99,25 mmol/L (SD: 10,79) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 33,95 mmol/L (SD: 15,82) ab. Die mittlere absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verminderung um 67,85 mmol/L und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer statistisch signifikanten Verminderung um 68,89 mmol/L ([95%-KI]: [-73,87; -63,92]; p<0,0001) auf.

Tabelle 4-77: 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]

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 hF508del-Mutation				
IVA/TEZ/ELX	26	99,25±10,79	22	-73,3±2,0 [-77,5; -69,2]

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.
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).
MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.
MMRM für die Analyse getrennt nach Genotyp: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 [147]; Table 1.2.1.4 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

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 B relevanten Patienten mit hF508del-Mutation lag die mittlere Schweißchlorid-Konzentration zu Baseline bei 99,25 mmol/L (SD: 10,79) und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsstudie zeigt eine Verminderung um 73,3 mmol/L ([95%-KI]: [-77,5; -69,2]).

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 4-13).

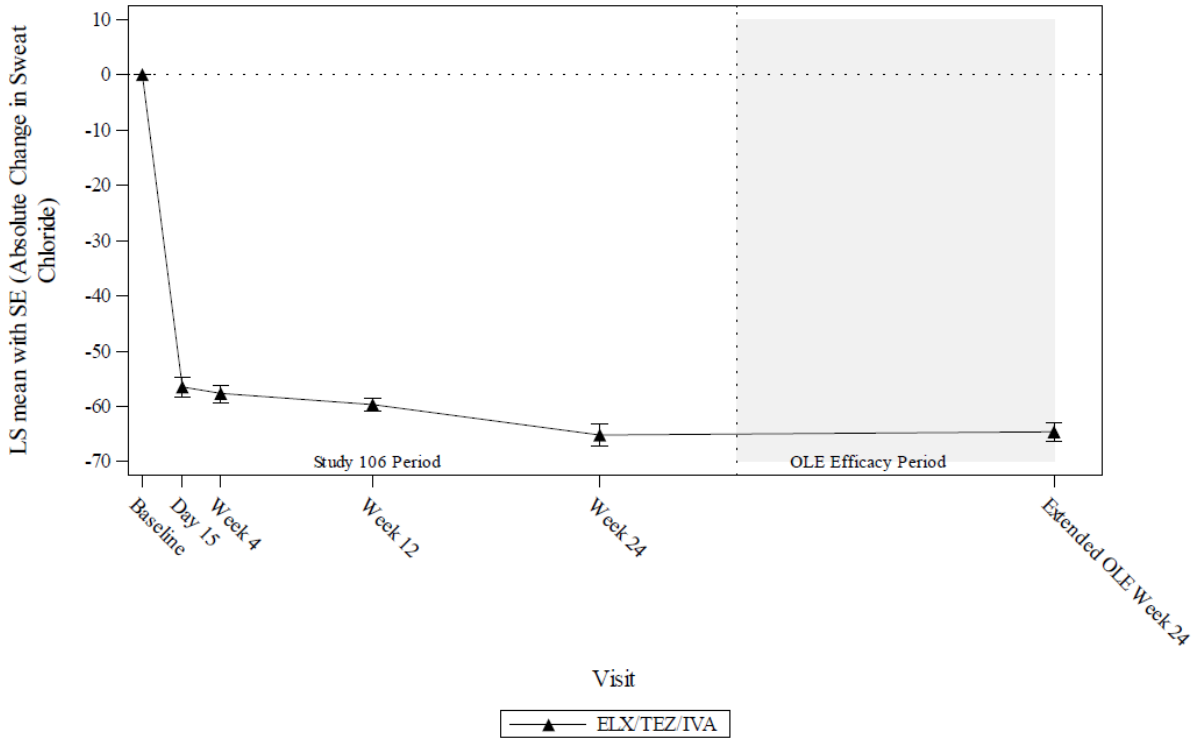


Abbildung 4-13: Verlauf der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)
Quelle: Figure 14.2.2.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)

Behandlungsarm	Deskriptive Analyse		Veränderung über 24 Wochen (MMRM)		Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.
	Baseline		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA bzw. LUM/IVA - PLA	Differenz IVA/TEZ/ELX – LUM/IVA
	N	MW±SD	LS MW±SE	ΔLS MW [95%-KI]	ΔLS MW [95%-KI]
Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor					
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation					-28,2 [-32,9; -23,4]
IVA/TEZ/ELX	60	102,8±10,0	-52,1±1,5	-51,2 [-55,3; -47,1]	
PLA	61	102,6±8,6	-0,9±1,5		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation					
LUM/IVA	103	102,6±10,3	-20,9±0,9	-23,0 [-25,4; -20,6]	
PLA	101	103,4±9,8	2,1±0,9		

Baseline ist in beiden Studien definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Studie VX19-445-116: 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.
Studie VX14-809-109: MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Baseline-Schweißchlorid-Konzentration, FEV_1% (<90, ≥90) und Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, sowohl on-treatment-Werte als auch Werte nach Abbruch der Studienmedikation.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 1.3.1 [150]

In der Studie VX19-445-116 verringerte sich die mittlere Schweißchlorid-Konzentration unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) um 52,1 mmol/L, im Placebo-Arm kam es zu einer Verringerung um 0,9 mmol/L. Die mittlere absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen zeigt einen

statistisch signifikanten Unterschied von -51,2 mmol/L ([95%-KI]: [-55,3; -47,1]) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In der Studie VX14-809-109 verringerte sich die mittlere Schweißchlorid-Konzentration unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor um 20,9 mmol/L, im Placebo-Arm erhöhte sich der Wert um 2,1 mmol/L. Die mittlere absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von -23,0 mmol/L ([95%-KI]: [-25,4; -20,6];) zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor.

Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im adjustierten indirekten Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikanten Verringerung der Schweißchlorid-Konzentration um 28,2 mmol/L ([95%-KI]: [-32,9; -23,4]).

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 4-79: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	**Pulmonale Exazerbationen** Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Anzeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhalativ oder oral) erforderlich machten: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • 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 In diesem Abschnitt werden folgende Analysen dargestellt: • Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation 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.
VX19-445-107	In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. In diesem Abschnitt werden folgende Analysen dargestellt: • Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation Die Darstellung erfolgt gepoolt über die Genotypen (hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation). 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. Für die Auswertung werden alle Patienten mit Ereignis bis zu OLE Woche 24 d. h. Woche 48 einbezogen.
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche	
VX14-809-109 und VX13-809-011	In der Studie VX14-809-109 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. In der Studie VX13-809-011 (Teil B) wurden pulmonale Exazerbationen im Rahmen der Sicherheit erhoben, wohingegen dieser Endpunkt in den Studien VX18-445-106 (Teil B)

Studie	Operationalisierung
	und VX14-809-109 als separater Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurde. Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der pulmonalen Exazerbationen wird die Studie VX13-809-011 (Teil B) nicht in den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt eingeschlossen. Für den indirekten Vergleich wird die Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation, die Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbation und die Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation der Studie VX14-809-109 dargestellt und den Ergebnissen der Studie VX18-445-106 (Teil B) deskriptiv gegenübergestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX15-661-113	Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) möglich, da in der Studie VX15-661-113 (Teil B) die pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der Sicherheit erhoben wurden, während diese in der Studie VX18-445-106 (Teil B) als separater Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden.
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.

Indirekte Vergleiche

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Die für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor ergänzend dargestellte Studie VX14-809-109 ist eine RCT, deren Verzerrungspotenzial als niedrig anzusehen ist. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit der Studie VX14-809-109 wird allerdings ausschließlich der Lumacaftor/Ivacaftor-Arm der Studie VX14-809-109 betrachtet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszuschließen.

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 4-80: 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 hF508del-Mutation		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX	0 (0)	29
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX	0 (0)	29
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX	0 (0)	29
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 1.2.1.14 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]		

Kein Patient von 29 Patienten (0%) wies mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Dementsprechend wies auch kein Patient mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation oder mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf.

Da kein Patient mindestens eine pulmonale Exazerbation aufwies, wurden die Endpunkte Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen, Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen und Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen nicht tabellarisch dargestellt [161].

Tabelle 4-81: 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

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.

Pulmonale Exazerbation (PEx): neue oder geänderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhalativ oder oral) bei ≥4 sinopulmonalen Zeichen/Symptomen.
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).
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.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 14.2.7.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]

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.

Indirekte Vergleiche

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT - Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) - basierend auf der Studie VX18-445-106

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber der Studie VX14-809-109; deskriptive Gegenüberstellung)

Behandlungsarm **Studie**	**n (%)**	**N**
Patienten mit hF508del-Mutation		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	0 (0)	29
LUM/IVA (VX14-809-109)	20 (19,4)	103
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	0 (0)	29
LUM/IVA (VX14-809-109)	7 (6,8)	103
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation		
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	0 (0)	29
LUM/IVA (VX14-809-109)	8 (7,8)	103
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.2.1.14 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161] und [127]		

Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wies kein Patient der 29 Patienten mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Dementsprechend wies auch kein Patient mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation oder mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor hingegen wiesen 20 Patienten der 103 Patienten (19,4%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Sieben Patienten (6,8%) wiesen mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 8 Patienten (7,8%) wiesen mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf.

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) möglich, da in der Studie VX15-661-113 (Teil B)

die pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der Sicherheit erhoben wurden, während diese in der Studie VX18-445-106 als separater Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden.

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 4-83: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF. 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. Anhand des Fragebogens wurden 8 Domänen [Kinder-Version] bzw. 11 Domänen [Eltern-Version] abgefragt: 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]). 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. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen „Atmungssystem“, „gastrointestinale Symptome“ und „Gewichtsprobleme[a]“ des CFQ-R dargestellt. **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** Für die Domänen „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome), „Gewichtsprobleme“ und „gastrointestinale Symptome“ wird die absolute Veränderung der Punktzahl über 24 Wochen dargestellt. **Responderanalyse der Domänen „Atmungssystem“ [Kinder-Version und Eltern-Version], „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] und „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version und Eltern-Version] des CFQ-R** Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelten Studienergebnissen definiert [115]. 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 [12]. 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.

Studie	Operationalisierung
	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. Für die Responderanalysen werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern dargestellt. 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 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. 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 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.
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche	
VX19-445-116	In der Studie VX19-445-116 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. 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. Die Analyse der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] über 24 Wochen 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. 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 quantifiziert. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Für den adjustierten indirekten Vergleich wird zudem eine Responderanalyse über 24 Wochen mit einem Schwellenwert von 4 Punkten dargestellt. Dazu werden pro Studienarm die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllten, dargestellt. Als Effektschätzer wird das RR mit dem 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. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109 und VX13-809-011	In den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 (Teil B) wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen jeder Visite in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Die Analyse der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] über 24 Wochen erfolgt für die Studie VX14-809-109 mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie Adjustierung nach Baseline-Wert, FEV_1% (<90, ≥90) und dem Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, sowohl on-treatment-Werte als auch Werte nach Abbruch der Studienmedikation. 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 quantifiziert. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Für den adjustierten indirekten Vergleich wird zudem die Responderanalyse über 24 Wochen mit einem Schwellenwert von 4 Punkten dargestellt. Dazu werden pro Studienarm die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllten, dargestellt. Als Effektschätzer wird das RR mit dem 95%-KI angegeben. Die Analyse basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit der Behandlung als Kovariable und stratifiziert nach Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg) und FEV_1% an Screening (<90 versus ≥90). Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor wird die absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] über 24 Wochen der beiden Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 (Teil B) gemeinsam dargestellt und den Ergebnissen der Studie VX18-445-106 (Teil B) gegenübergestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Die mittlere Änderung über 24 Wochen wird für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienarme anhand der Schätzer der LS MW aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW quantifiziert. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX15-661-113	In der Studie VX15-661-113 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1, 15 sowie zu Woche 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Für den indirekten Vergleich wird die absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] dargestellt und den Ergebnissen der Studie VX18-445-106 (Teil B) gegenübergestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Die mittlere Änderung über 24 Wochen wird für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienarme anhand der Schätzer der LS MW aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW quantifiziert. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.

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.

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 4-84 und Tabelle 4-85 dargestellt.

Tabelle 4-84: 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 hF508del-Mutation							
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem” des CFQ-R [Kinder-Version]	29	27 (96,6)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem” des CFQ-R [Eltern-Version]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B 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 1.2.1.8.1, Table 1.2.1.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Tabelle 4-85: 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 hF508del-Mutation							
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme” des CFQ-R [Eltern-Version]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome” des CFQ-R [Kinder-Version]	29	28 (96,6)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome” des CFQ-R [Eltern-Version]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B 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 1.2.1.8.1, Table 1.2.1.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche						
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig[a]
a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Studie VX14-809-109 erfolgt auf Endpunktebene nur für den adjustierten indirekten Vergleich der Studie VX19-445-116 mit der Studie VX14-809-109. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 erfolgt auf Endpunktebene keine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Studie VX14-809-109, analog zum Vorgehen bei den einarmigen Studien.						

Bei den Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien 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 für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Die für den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor ergänzend dargestellte Studie VX14-809-109 ist eine RCT, deren Verzerrungspotenzial als niedrig anzusehen ist. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 wird allerdings ausschließlich der Lumacaftor/Ivacaftor-Arm der Studie VX14-809-109 betrachtet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszuschließen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmigen Studien VX13-809-011 und VX15-661-113, die in den indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) basierend auf der Studie VX18-445-106 eingeschlossen wurden, 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 4-87: 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 hF508del-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem” des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	28	81,85±12,01	15	92,22±9,16	15	10,00±13,06	28	5,59±1,45 [2,59; 8,59]; p=0,0008
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem” des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	82,38±13,69	15	96,67±4,09	15	14,81±9,55	29	7,02±1,37 [4,20; 9,84]; 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 1.2.1.8.2 und Table 1.2.1.11.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version] lag zu Baseline bei 81,85 (SD: 12,01) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 92,22 (SD: 9,16) 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 10,00 Punkten und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant um 5,59 Punkte ([95%-KI]: [2,59; 8,59]; p=0,0008) 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 82,38 (SD: 13,69) zu Baseline auf 96,67 (SD: 4,09) 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 14,81 Punkten und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant um 7,02 Punkte ([95%-KI]: [4,20; 9,84]; p<0,0001) verbessert.

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

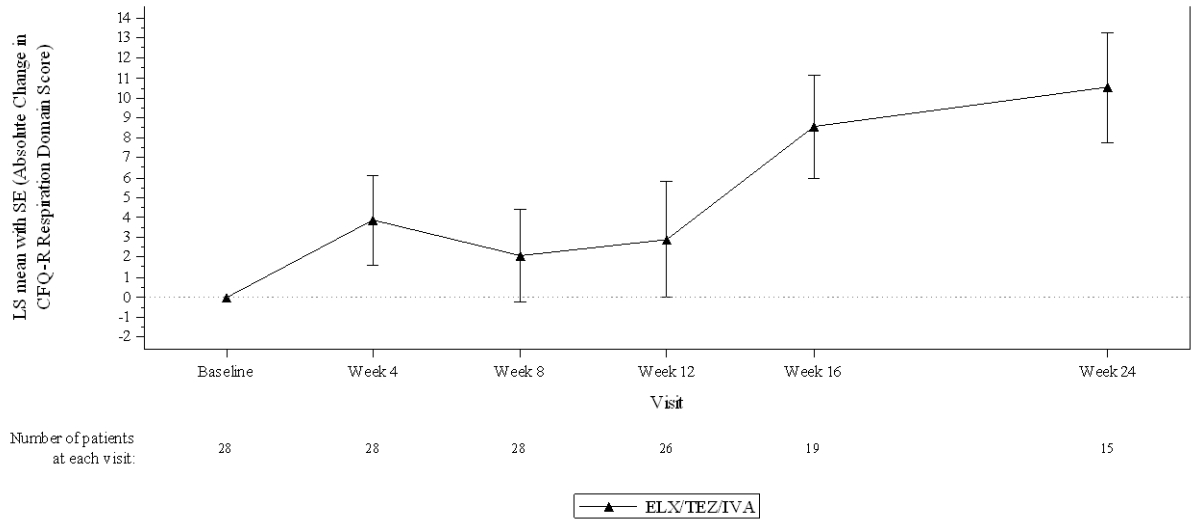


Abbildung 4-14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

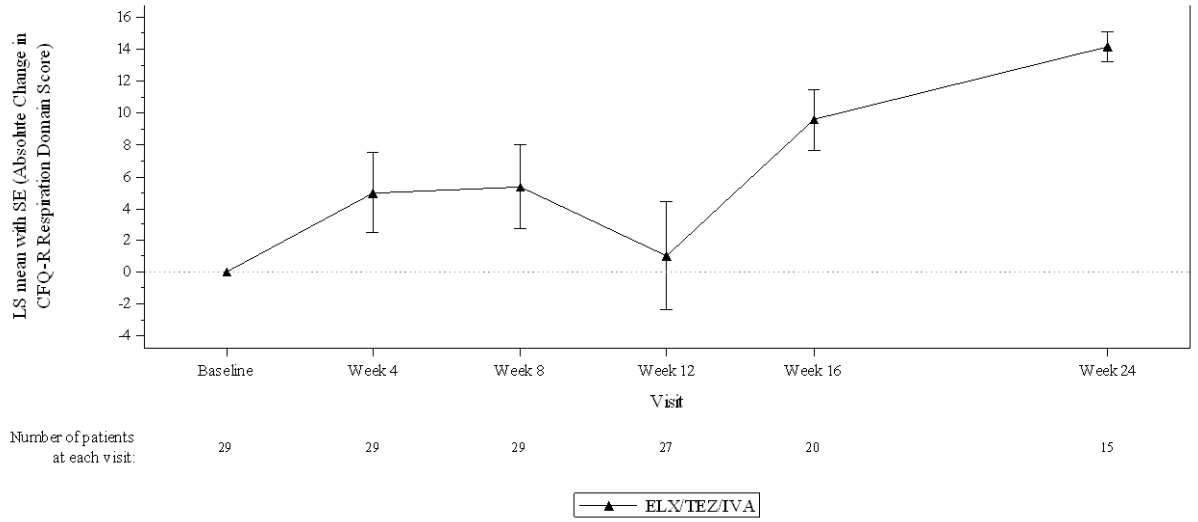


Abbildung 4-15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-88: 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 hF508del-Mutation		
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	16 (55,2)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	15 (51,7)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	5 (17,2)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	8 (27,6)	29
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.2.1.9, Table 1.2.1.10, Table 1.2.1.12 und Table 1.2.1.13 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]		

In der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 16 Patienten von 29 Patienten (55,2%) eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 15 Patienten von 29 Patienten (51,7%) eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte.

Eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte zeigten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R [Kinder-Version] 5 Patienten von 29 Patienten (17,2%). In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 8 Patienten von 29 Patienten (27,6%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

Tabelle 4-89: 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]

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B der Studie VX18-445-106.
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).
MMRM für die über den Genotyp gepoolte Analyse: Visite als fester Effekt, adjustiert nach dem Baseline-Wert und Genotyp.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 14.2.3.2 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]

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 4-16).

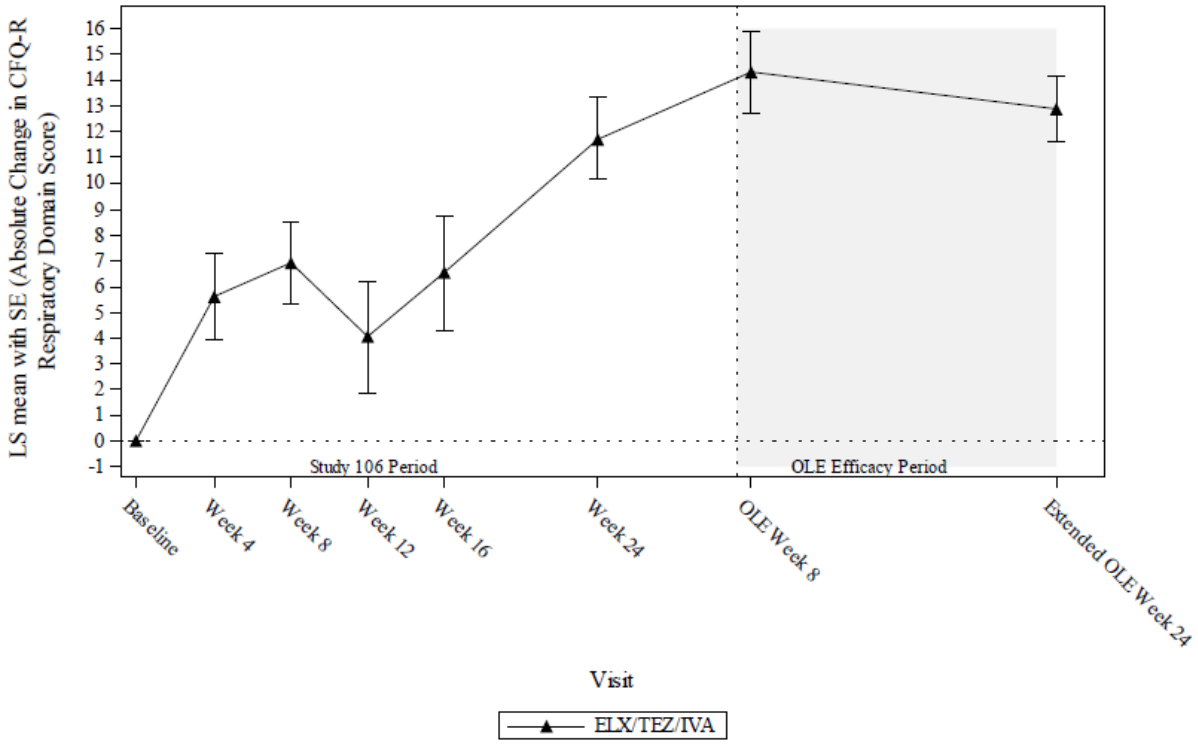


Abbildung 4-16: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B] und Verlängerungsstudie VX19-445-107)

Quelle: Figure 14.2.3.1 Key Safety and Efficacy Results from a Week 24 Interim Analysis of Study 445-107 [147]

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-90: 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 hF508del-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme” des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	58,62±32,92	15	84,44±24,77	15	22,22±34,88	29	17,94±2,94 [11,89; 24,00]; p<0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome” des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	28	75,00±28,15	15	93,33±13,80	15	15,56±21,33	28	9,56±2,49 [4,39; 14,72]; p=0,0009
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome” des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	71,65±19,83	15	85,19±14,95	15	11,11±15,71	29	10,68±2,14 [6,29; 15,08]; 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 1.2.1.8.2 und Table 1.2.1.11.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Die mittlere Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version] lag zu Baseline bei 58,62 (SD: 32,92) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 84,44 (SD: 24,77) an, was einer Verbesserung entspricht. Die mittlere absolute Änderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R zwischen Baseline und Woche 24 beträgt 22,22 Punkte und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung greift den Effekt mit einer statistisch signifikanten Verbesserung von 17,94 Punkten ([95%-KI]: [11,89; 24,00]; p<0,0001) auf.

Die mittlere Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version] lag zu Baseline bei 75,00 (SD: 28,15) und stieg unter der 24-wöchigen Behandlung

mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 93,33 (SD: 13,80) an. Die mittlere absolute Änderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version] zwischen Baseline und Woche 24 zeigt eine Verbesserung von 15,56 Punkten und auch die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant um 9,56 Punkte ([95%-KI]: [4,39; 14,72]; p=0,0009) verbessert.

Der Effekt der eben berichteten Ergebnisse des Endpunkts mittlere Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R in der Kinder-Version bleibt auch in der Eltern-Version erhalten: So stieg die mittlere Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version] von 71,65 (SD: 19,83) zu Baseline auf 85,19 (SD: 14,95) 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 11,11 Punkten und die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Veränderung ist statistisch signifikant um 10,68 Punkte ([95%-KI]: [6,29; 15,08]; p<0,0001) verbessert.

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

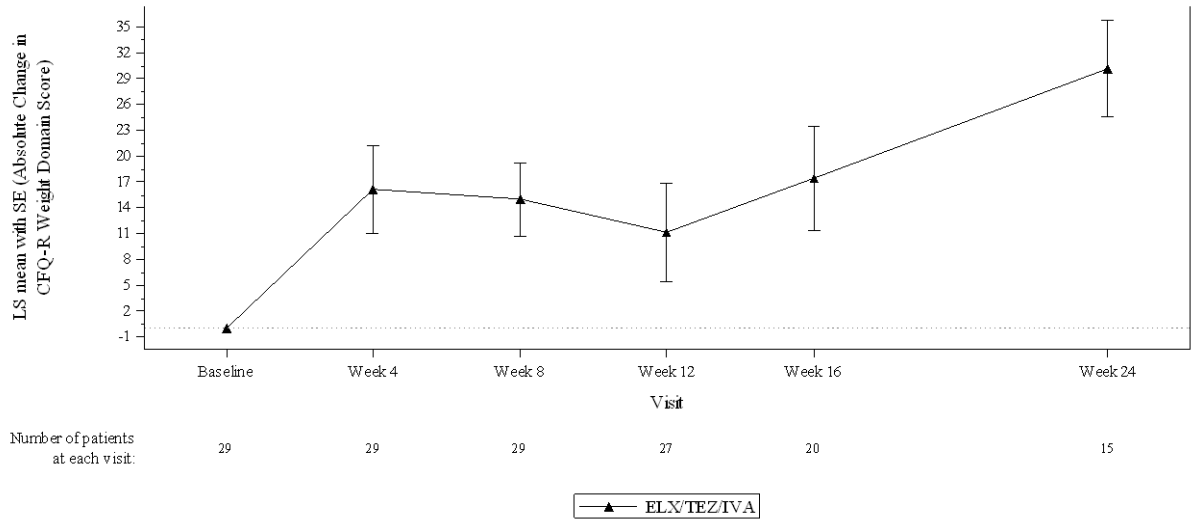


Abbildung 4-17: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

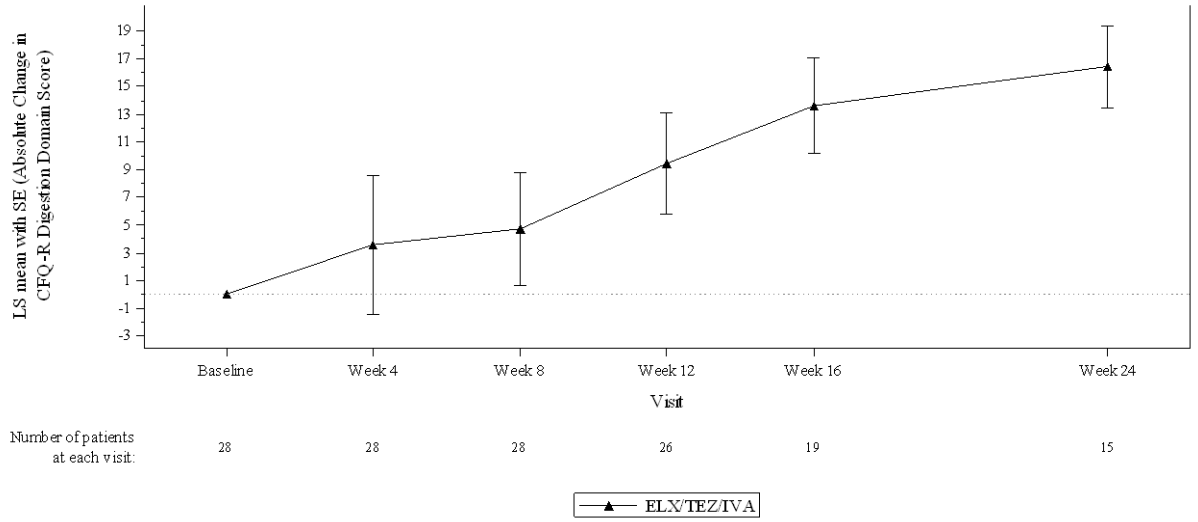


Abbildung 4-18: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 1.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

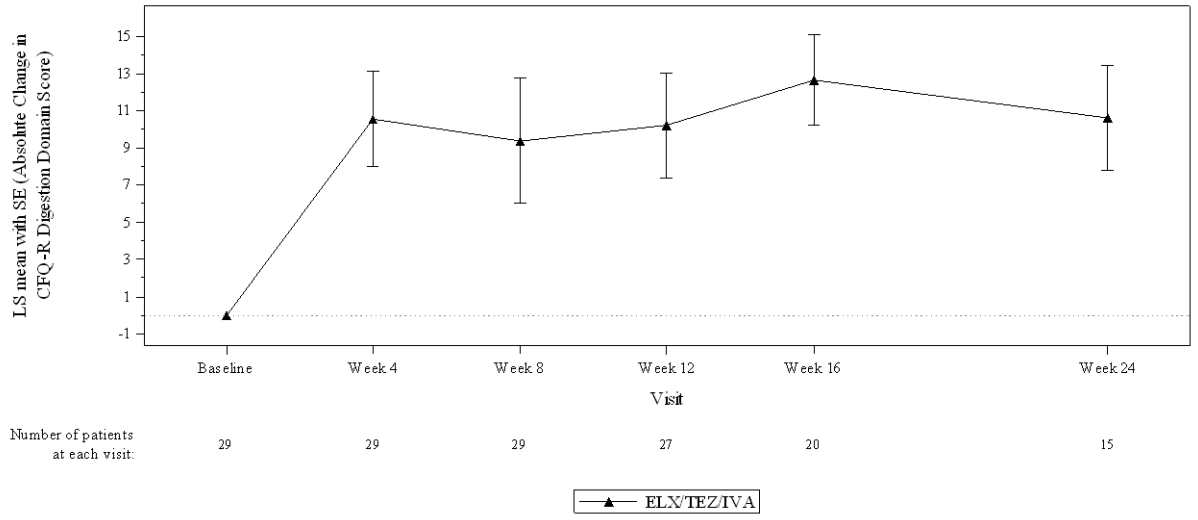


Abbildung 4-19: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-91: 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 hF508del-Mutation		
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	14 (48,3)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	9 (31,0)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	9 (31,0)	29
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.2.1.10 und Table 1.2.1.13 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]		

In der Domäne „Gewichtsprobleme“ im CFQ-R [Eltern-Version] zeigten 14 Patienten von 29 Patienten (48,3%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 9 Patienten von 29 Patienten (31,0%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten ebenfalls 9 Patienten von 29 Patienten (31,0%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" [Kinder-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)

Behandlungsarm	Deskriptive Analyse		Veränderung über 24 Wochen (MMRM)		Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.
	Baseline		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)	Differenz IVA/TEZ/ELX – PLA bzw. LUM/IVA - PLA	Differenz IVA/TEZ/ELX – LUM/IVA
	N	MW±SD	LS MW±SE	ΔLS MW [95%-KI]	ΔLS MW [95%-KI]
Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor					
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation					3,0 [-2,2; 8,1]
IVA/TEZ/ELX	60	85,7±11,7	5,9±1,6	5,5 [1,0; 10,0]	
PLA	61	82,7±14,1	0,5±1,6		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation					
LUM/IVA	103	78,7±14,0	5,5±1,0	2,5 [-0,1; 5,1]	
PLA	101	77,1±15,5	3,0±1,0		

Baseline ist in beiden Studien definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Studie VX19-445-116: 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.
Studie VX14-809-109: MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach FEV_1% (<90, ≥90), Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg) und Baseline-Wert. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, sowohl on-treatment-Werte als auch Werte nach Abbruch der Studienmedikation.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 1.4.1 [150]

In der Studie VX19-445-116 erhöhte sich die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" [Kinder-Version] des CFQ-R unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) um 5,9 Punkte, im Placebo-Arm kam es zu einer Erhöhung um 0,5 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" [Kinder-Version] des CFQ-R über 24 Wochen zeigt einen

statistisch signifikanten Unterschied von 5,5 Punkten ([95%-KI]: [1,0; 10,0]) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In der Studie VX14-809-109 erhöhte sich die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" [Kinder-Version] des CFQ-R unter der 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor um 5,5 Punkte, im Placebo-Arm kam es zu einer Erhöhung um 3,0 Punkte. Für die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" [Kinder-Version] des CFQ-R über 24 Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien (ΔLS MW 2,5 ([95%-KI]: [-0,1; 5,1])).

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor zeigt sich kein Unterschied in der Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" [Kinder-Version] des CFQ-R (ΔLS MW 3,0 ([95%-KI]: [-2,2; 8,1])).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem" [Kinder-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)

Behandlungsarm	**IVA/TEZ/ELX vs. PLA bzw. LUM/IVA vs. PLA**			**Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. IVA/TEZ/ELX vs. LUM/IVA**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor				
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Kinder-Version]				
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation				1,7 [1,0; 3,0]
IVA/TEZ/ELX	60	36 (60,0)	1,75 [1,2; 2,6]*	
PLA	61	20 (32,8)		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation				
LUM/IVA	103	34 (33,0)	1,03 [0,7; 1,5]	
PLA	101	32 (31,7)		
In Studie VX19-445-116 wird das RR mit zugehörigem 95%-KI mittels eines generalisierten linearen Modells berechnet mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-$LCI_{2,5}$ und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). In Studie VX14-809-109 wird das RR mit zugehörigem 95%-KI mittels eines generalisierten linearen Modells berechnet, adjustiert nach Behandlung und stratifiziert nach Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg) und FEV_1% an Screening (<90 versus ≥90) als Kovariaten. Es wird jeweils 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.				

Behandlungsarm	IVA/TEZ/ELX vs. PLA bzw. LUM/IVA vs. PLA			Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. IVA/TEZ/ELX vs. LUM/IVA
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	RR [95%-KI]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.5.1 [150]				

In der Studie VX19-445-116 zeigten sich unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) statistisch signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem" [Kinder-Version] des CFQ-R als unter der Behandlung mit Placebo, das RR beträgt 1,75 ([95%-KI]: [1,2; 2,6]).

In der Studie VX14-809-109 zeigte sich unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem" [Kinder-Version] des CFQ-R, das RR beträgt 1,03 ([95%-KI]: [0,7; 1,5]).

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor zeigt sich kein Unterschied in der Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem" [Kinder-Version] des CFQ-R (RR 1,7 ([95%-KI]: [1,0; 3,0])).

Indirekte Vergleiche von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beider zVT – Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) – basierend auf der Studie VX18-445-106

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (FAS; indirekter Vergleich der Studie VX18-445-106 [Teil B] gegenüber den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] bzw. VX15-661-113 [Teil B])

Behandlungsarm Studie	Deskriptive Analyse		Veränderung über 24 Wochen (MMRM)		
	Baseline		Mittlere Änderung über 24 Wochen (MMRM)		Differenz IVA/TEZ/ELX - zVT
	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges’ g [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit hF508del-Mutation					
Indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor					
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	28	81,8±12,0	28	7,8 [4,3; 11,3]; p<0,0001	3,2 [-0,6; 7,0]; p=0,0969 0,4 [-0,1; 0,8]; p=0,0862
LUM/IVA (VX14-809-109 und VX13-809-011 [Teil B] gepoolt)	134	78,5±14,4	132	4,6 [3,1; 6,1]; p<0,0001	
Indirekter Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)					
IVA/TEZ/ELX (VX18-445-106 [Teil B])	28	81,8±12,0	28	7,8 [4,3; 11,3]; p<0,0001	2,5 [-1,7; 6,6]; p=0,2412 0,3 [-0,2; 0,7]; p=0,2365
TEZ/IVA (VX15-661-113 [Teil B])	61	81,7±13,9	61	5,3 [3,1; 7,6]; p<0,0001	

MMRM: Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als fester Effekt, adjustiert nach Geschlecht und Baseline-Wert. Werte zu Woche 4, Woche 8, Woche 16 und Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt.
SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. LUM/IVA bzw. IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA) 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 3.4 [154] und Table 4.4 [158], Table 3.4 und Table 4.4 [155]

Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhöhte sich die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R um 7,8 Punkte ([95%-KI]: [4,3; 11,3]; p<0,0001), unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor hingegen erhöhte sich die mittlere Punktzahl in der Domäne

„Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R um 4,6 ([95%-KI]: [3,1; 6,1]; p<0,0001). Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert in einer vergleichbaren Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R im Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor (ΔLS MW 3,2 ([95%-KI]: [-0,6; 7,0]; p=0,0969)).

Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhöhte sich die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R um 7,8 Punkte ([95%-KI]: [4,3; 11,3]; p<0,0001), unter der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hingegen erhöhte sich die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R um 5,3 ([95%-KI]: [3,1; 7,6]; p<0,0001). Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert in einer vergleichbaren Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ [Kinder-Version] des CFQ-R im Vergleich zu der Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW 2,5 ([95%-KI]: [-1,7; 6,6]; p=0,2412)).

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 4-95: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF. 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. Anhand des Fragebogens wurden 8 Domänen [Kinder-Version] bzw. 11 Domänen [Eltern-Version] abgefragt: 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]). 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. **Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R** In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur Lebensqualität für die CFQ-R Kinder-Version und die Eltern-Version dargestellt: • 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] **Responderanalyse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R** 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.

Studie	Operationalisierung
	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. Für die Responderanalysen werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Respondern dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
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 4-96 dargestellt.

Tabelle 4-96: 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 hF508del-Mutation							
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden" des CFQ-R [Kinder-Version]	29	28 (96,6)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)

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]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität" des CFQ-R [Eltern-Version]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage" des CFQ-R [Kinder-Version]	29	28 (96,6)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage" des CFQ-R [Eltern-Version]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen" des CFQ-R [Kinder-Version]	29	28 (96,6)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion" des CFQ-R [Eltern-Version]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild" des CFQ-R [Kinder-Version]	29	28 (96,6)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild" des CFQ-R [Eltern-Version]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Kinder-Version]	29	28 (96,6)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Eltern-Version]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)

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]	29	28 (96,6)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung" des CFQ-R [Eltern-Version]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung" des CFQ-R [Eltern-Version]	29	29 (100)	29 (100)	29 (100)	27 (93,1)	20 (69,0)	15 (51,7)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in Teil B 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 1.2.1.8.1, Table 1.2.1.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]							

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 4-97: 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 hF508del-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden" des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	28	85,32±16,44	15	90,00±13,15	15	-0,74±8,62	28	0,82±2,25 [-3,81; 5,46]; p=0,7169
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden" des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	88,79±11,25	15	90,28±10,64	15	1,94±11,67	29	3,20±1,50 [0,12; 6,27]; p=0,0424
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität" des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	72,18±13,81	15	80,44±11,40	15	7,11±15,01	29	4,72±1,48 [1,69; 7,76]; p=0,0036
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage" des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	28	76,34±13,61	15	86,39±13,22	15	5,28±7,95	28	3,48±1,47 [0,47; 6,50]; p=0,0253
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage" des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	86,67±12,08	15	85,33±13,38	15	-3,11±9,72	29	1,79±0,94 [-0,16; 3,74]; p=0,0701
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen" des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	28	67,18±13,68	15	57,56±15,23	15	-9,43±18,97	28	2,60±2,39 [-2,33; 7,53]; p=0,2879
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion" des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	81,03±15,73	15	86,67±17,76	15	3,33±14,36	29	3,58±2,28 [-1,11; 8,27]; p=0,1286

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	28	88,10±16,82	15	97,78±6,23	15	2,96±7,82	28	3,54±1,16 [1,16; 5,93]; p=0,0051
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild" des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	79,31±24,07	15	91,11±12,03	15	6,67±23,68	29	2,59±2,34 [-2,24; 7,43]; p=0,2792
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	28	90,08±15,81	15	92,59±10,84	15	3,70±17,65	28	-0,95±2,48 [-6,13; 4,22]; p=0,7048
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	77,59±27,20	15	90,00±13,80	15	8,89±15,26	29	4,09±2,79 [-1,63; 9,81]; p=0,1537
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung" des CFQ-R [Kinder-Version]								
IVA/TEZ/ELX	28	73,02±22,92	15	86,67±14,67	15	5,93±16,19	28	4,65±2,56 [-0,62; 9,92]; p=0,0813
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung" des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	58,24±19,39	15	68,15±23,71	15	11,85±22,80	29	6,04±3,18 [-0,51; 12,58]; p=0,0690
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung" des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	77,78±15,71	15	89,63±12,22	15	8,89±12,03	29	9,74±1,65 [6,32; 13,17]; 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 1.2.1.8.2 und Table 1.2.1.11.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Die mittleren Punktzahlen in den CFQ-R-Domänen zur Lebensqualität lagen zu Baseline in einem Bereich von 58,24 Punkten (SD: 19,39) in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version] und 90,08 Punkten (SD: 15,81) in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]. Nach der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bildeten die Domänen „soziale Einschränkung“ des CFQ-R [Kinder-Version] mit 57,56 Punkten (SD: 15,23) bzw. „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version] mit 97,78 Punkten (SD: 6,23) 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 lediglich in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version] eine geringe numerische Verminderung der Punktzahl. Bei den restlichen 13 der 14 betrachteten Domänen ist eine Verbesserung der Punktwerte zwischen Baseline und Woche 24 erkennbar, wobei die Verbesserung bei 5 Domänen statistisch signifikant ist (Domänen „körperliches Wohlbefinden“ [Eltern-Version]; „Vitalität” [Eltern-Version]; „Gefühlslage” [Kinder-Version]; „Körperbild“ [Kinder-Version]; „subjektive Gesundheitseinschätzung” [Eltern-Version]). Die größte Veränderung wird in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R beobachtet, sie beträgt 9,74 ([95%-KI]: [6,32; 13,17]; p<0,0001).

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

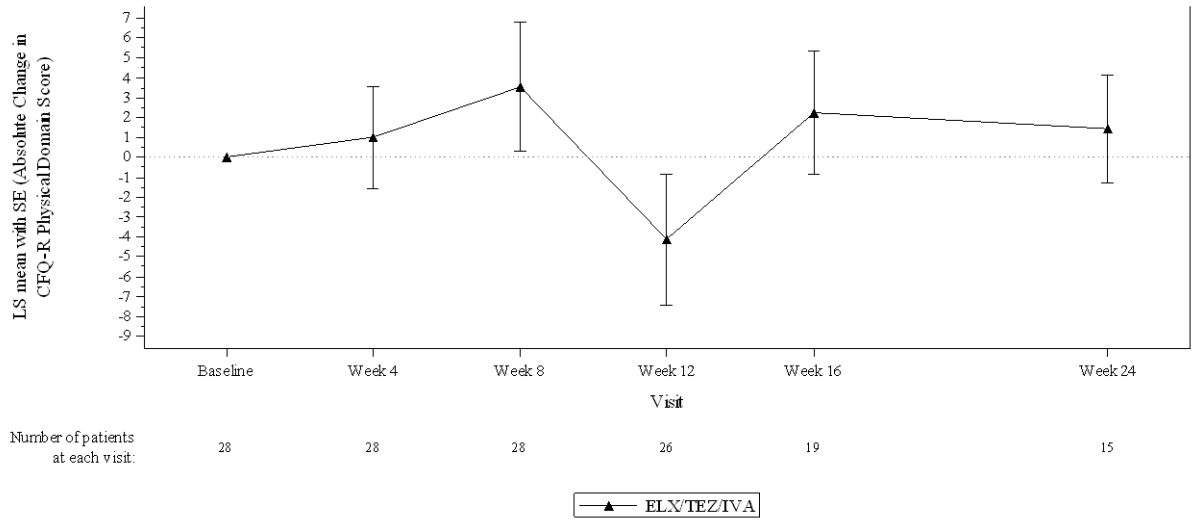


Abbildung 4-20: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

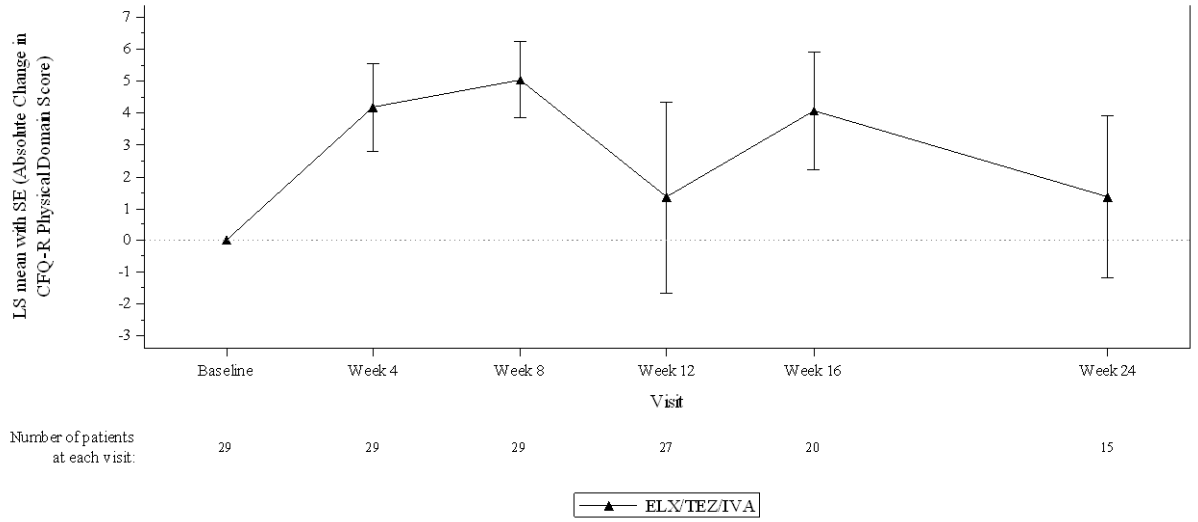


Abbildung 4-21: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

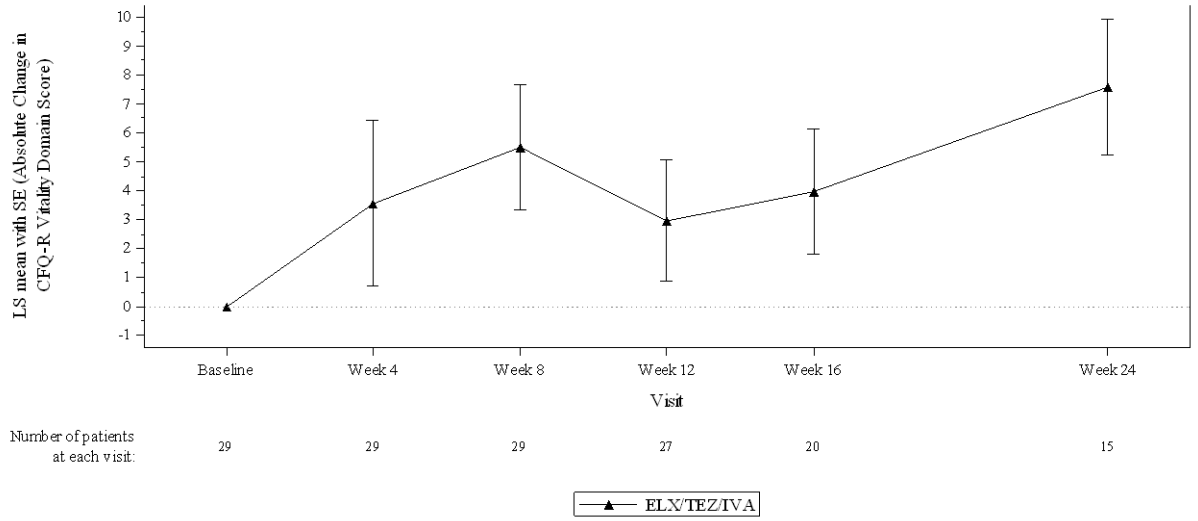


Abbildung 4-22: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

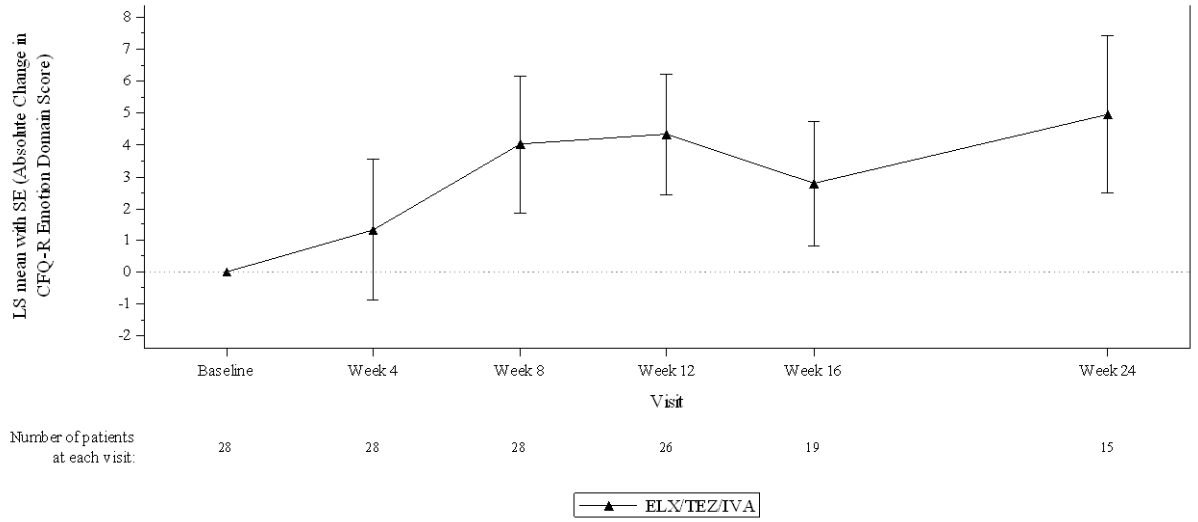


Abbildung 4-23: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

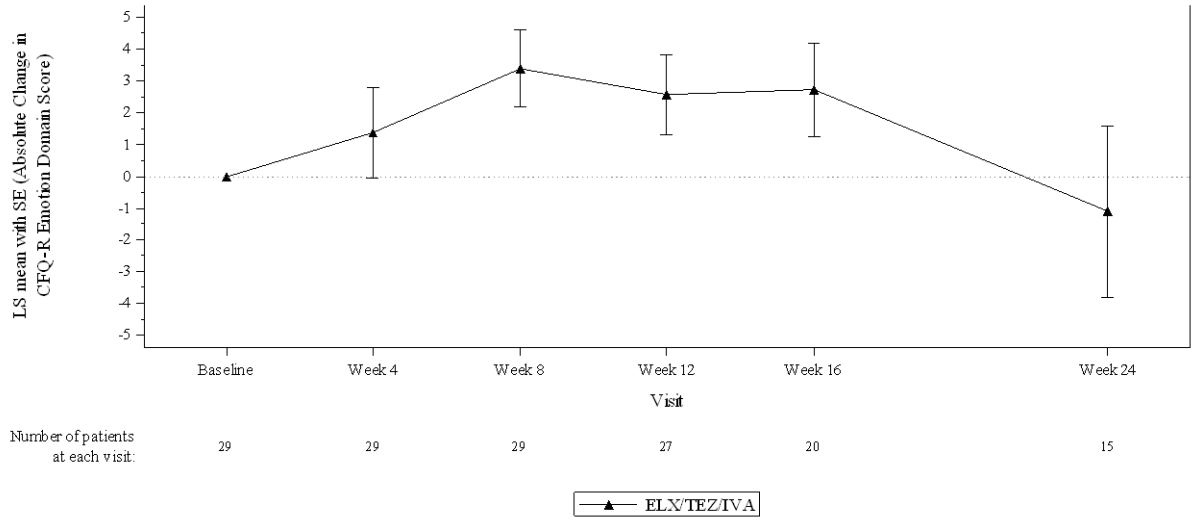


Abbildung 4-24: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

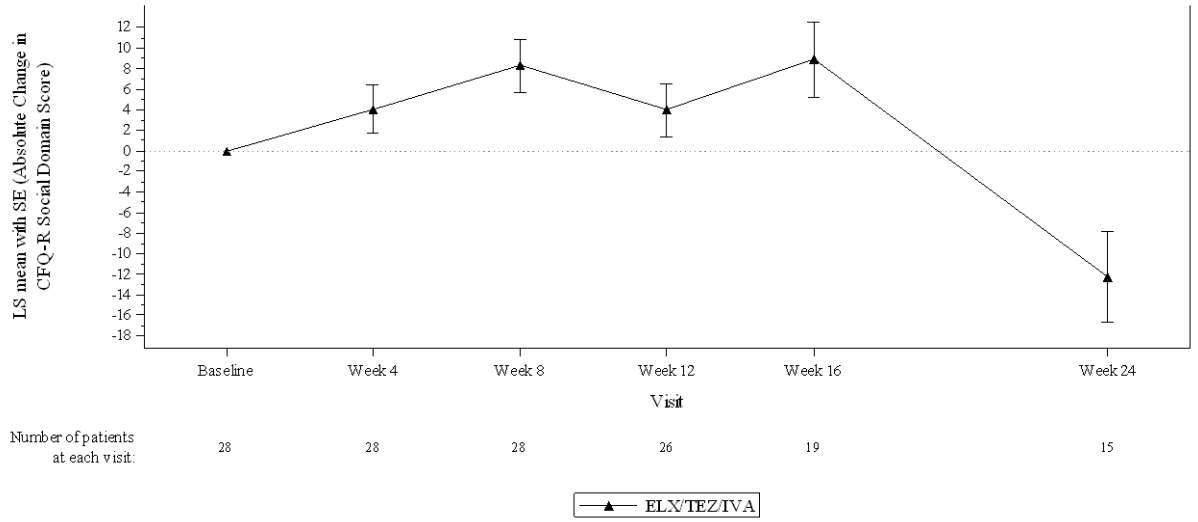


Abbildung 4-25: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

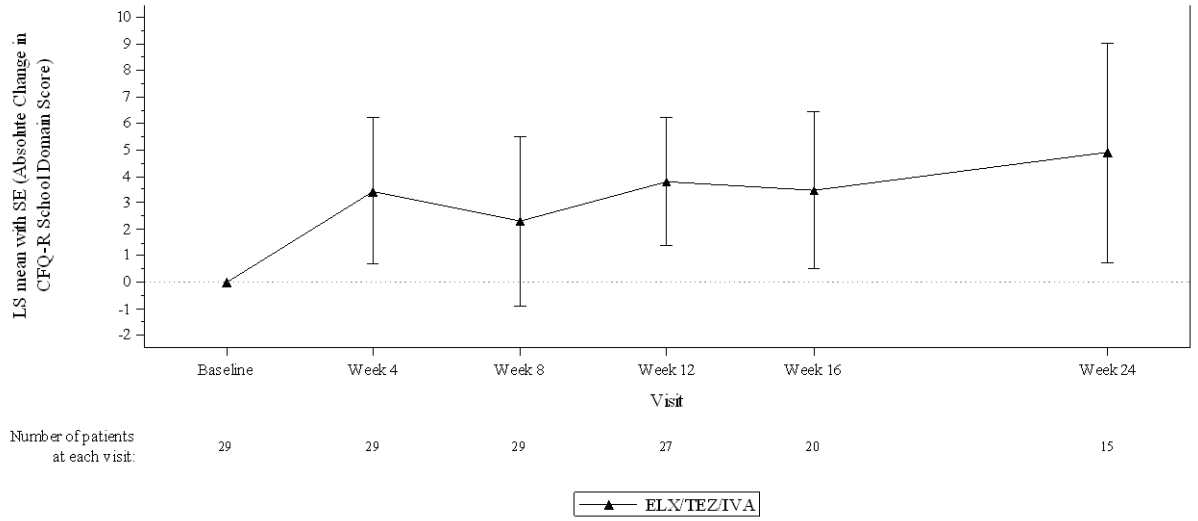


Abbildung 4-26: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

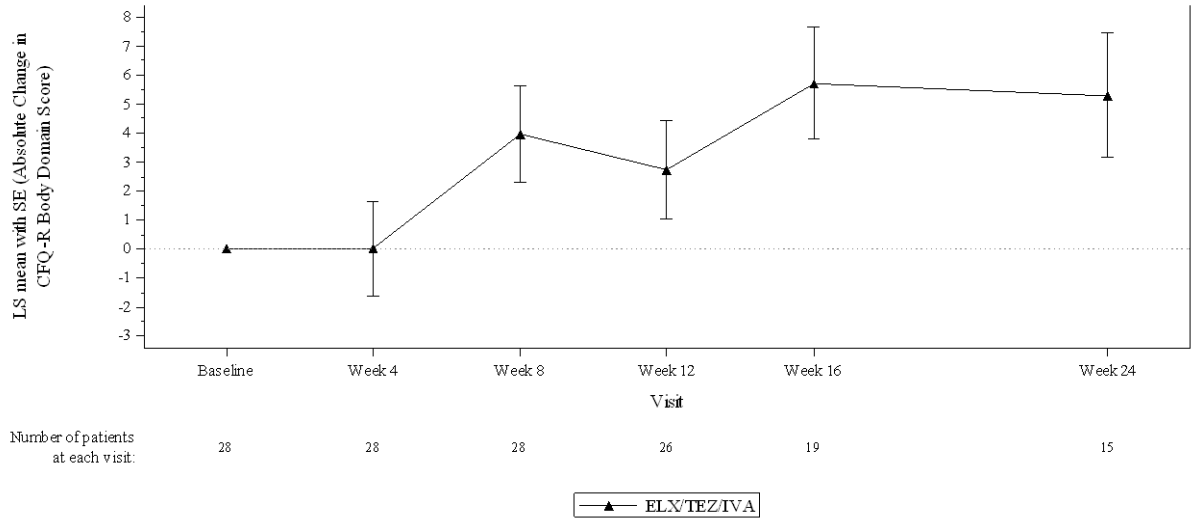


Abbildung 4-27: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

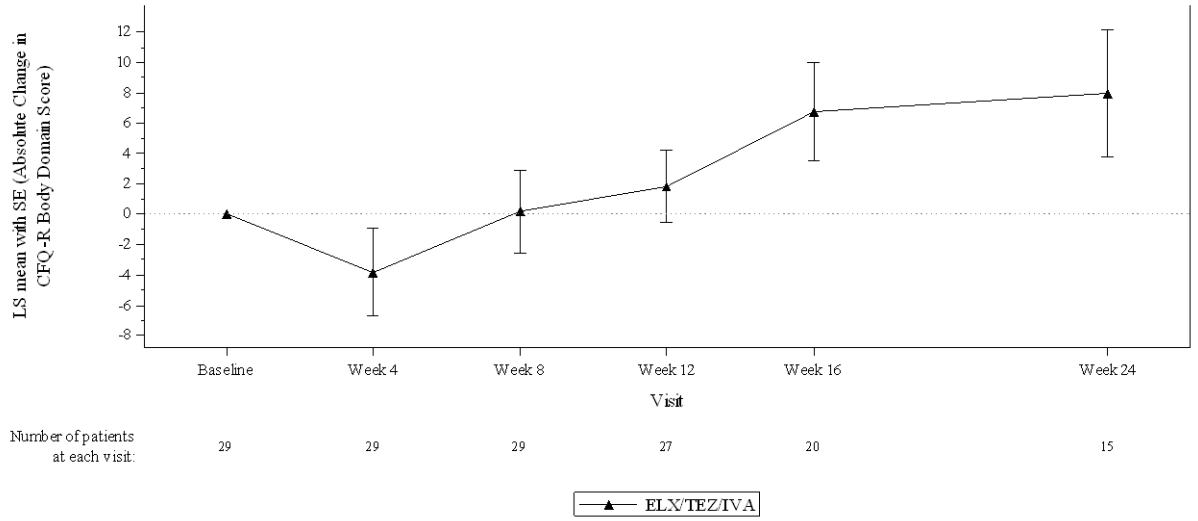


Abbildung 4-28: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

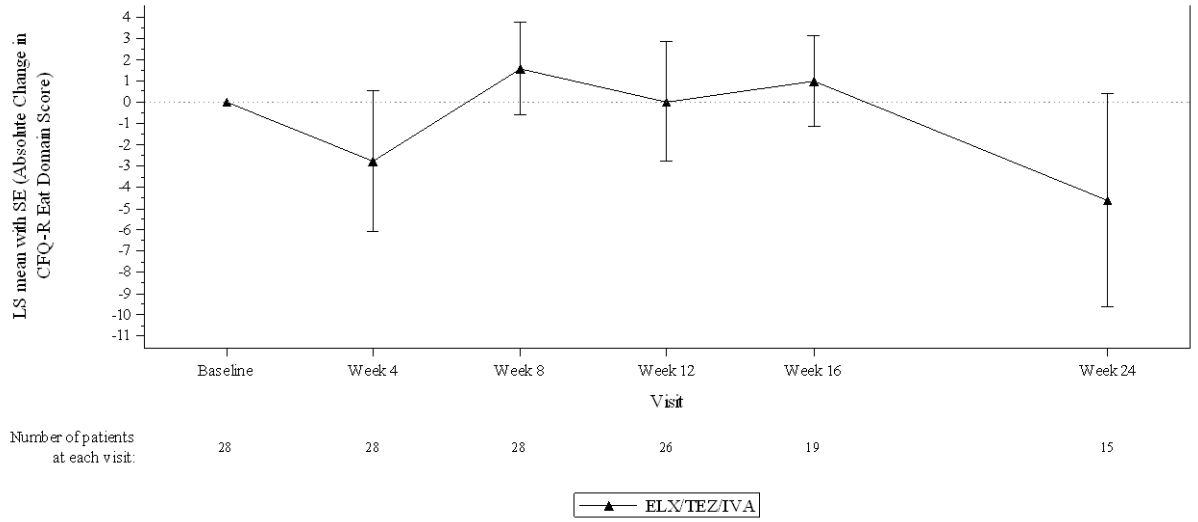


Abbildung 4-29: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörung“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

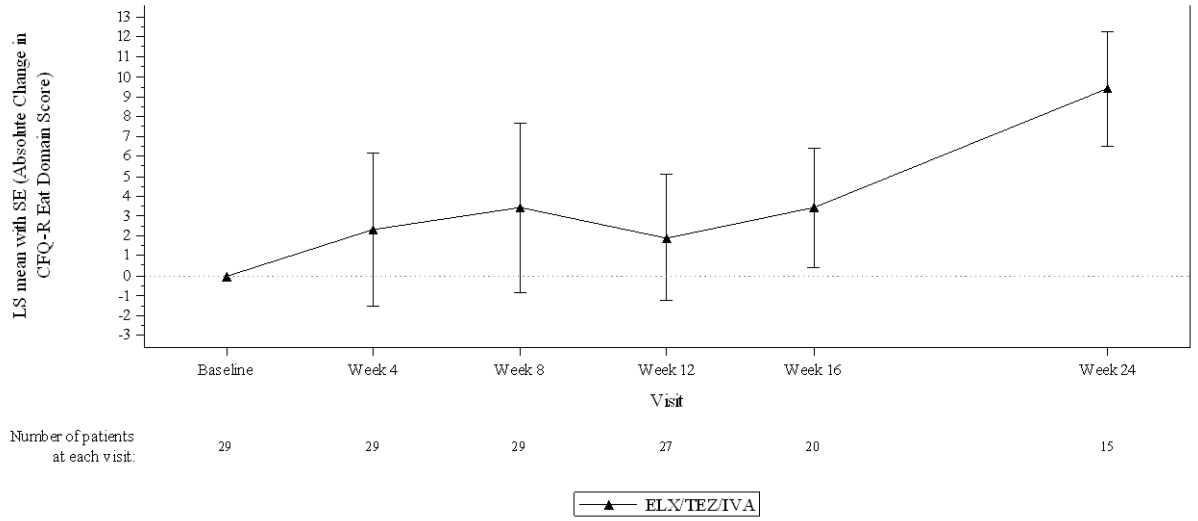


Abbildung 4-30: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

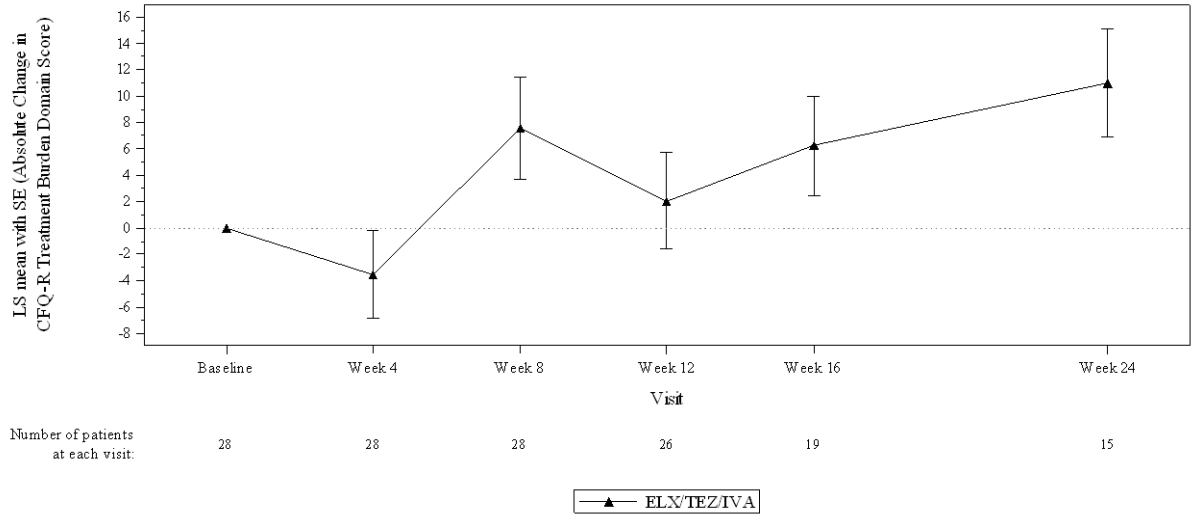


Abbildung 4-31: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Kinder-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

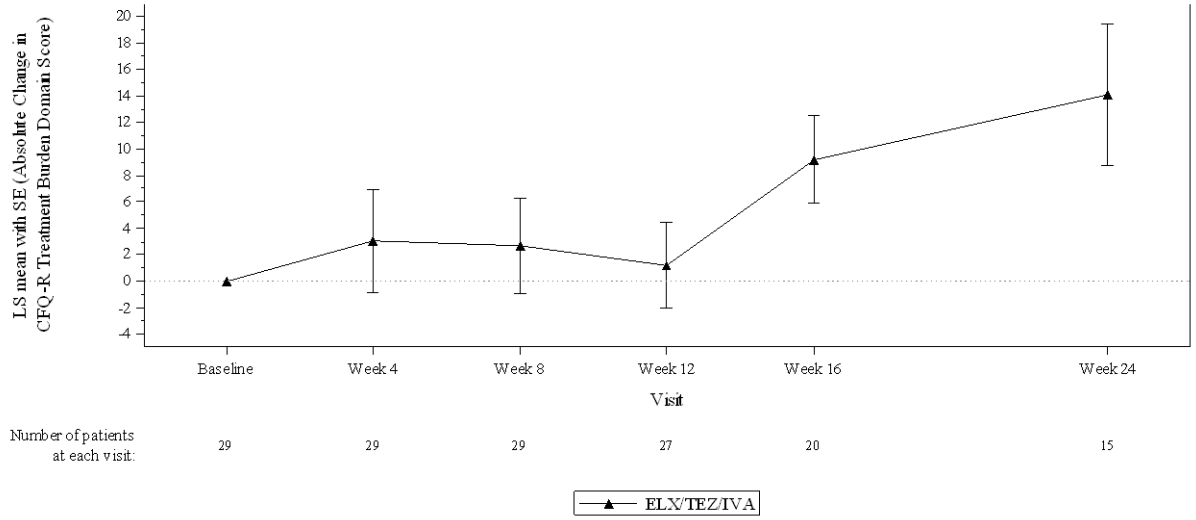


Abbildung 4-32: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

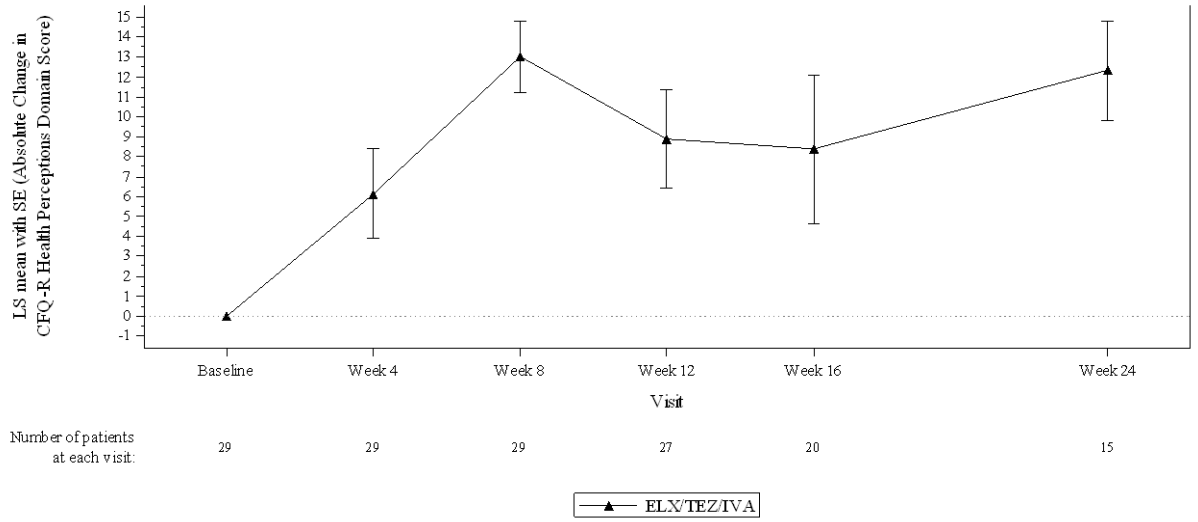


Abbildung 4-33: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ [Eltern-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])
Quelle: Figure 1.2.1.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-98: 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 hF508del-Mutation		
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	3 (10,3)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	5 (17,2)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Vitalität“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	2 (6,9)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	3 (10,3)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gefühlslage“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	1 (3,5)	29

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 (20,7)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Rollenfunktion“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	5 (17,2)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	2 (6,9)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Körperbild“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	4 (13,8)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	2 (6,9)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	7 (24,1)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version]		
IVA/TEZ/ELX	6 (20,7)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	8 (27,6)	29
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ des CFQ-R [Eltern-Version]		
IVA/TEZ/ELX	10 (34,5)	29
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.2.1.10 und Table 1.2.1.13 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]		

In der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 3 Patienten von 29 Patienten (10,3%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 5 Patienten von 29 Patienten (17,2%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Vitalität“ im CFQ-R [Eltern-Version] zeigten 2 Patienten von 29 Patienten (6,9%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Gefühlslage“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 3 Patienten von 29 Patienten (10,3%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigte 1 Patienten von 29 Patienten (3,5%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „soziale Einschränkungen“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 6 Patienten von 29 Patienten (20,7%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Rollenfunktion“ im CFQ-R [Eltern-Version] zeigten 5 Patienten von 29 Patienten (17,2%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Körperbild“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 2 Patienten von 29 Patienten (6,9%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 4 Patienten von 29 Patienten (13,8%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Essstörungen“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 2 Patienten von 29 Patienten (6,9%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 7 Patienten von 29 Patienten (24,1%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „Therapiebelastung“ im CFQ-R [Kinder-Version] zeigten 6 Patienten von 29 Patienten (20,7%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte. In der Eltern-Version des CFQ-R zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 8 Patienten von 29 Patienten (27,6%) eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

In der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ im CFQ-R [Eltern-Version] zeigten 10 Patienten von 29 Patienten (34,5%) 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 4-99: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	**Anzahl der Todesfälle** Anteil der Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den Tod des Studienteilnehmers verursachte. Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.
VX19-445-107	In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. 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 4-100: 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 hF508del-Mutation		
Anzahl der Todesfälle		
IVA/TEZ/ELX	0 (0,0)	29
Umfasst Behandlungs-/Studienabbruch aufgrund von Tod und UE, die zum Tod führen. MedDRA Version 23.0 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.3.1.8 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]		

Es sind keine Todesfälle während der Studiendauer aufgetreten.

Tabelle 4-101: 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 [147]				

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 4-102: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	**Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten** Es werden folgende Gesamtraten der UE, die während der Behandlung auftraten, betrachtet: • 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 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. 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. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 23.0 zusammengefasst. Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, bei welchem mindestens einer der folgenden Gründe zutraf: • 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) Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht demnach dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“. 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.
VX19-445-107	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. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 23.1 zusammengefasst.

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.
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche	
VX19-445-116	In der Studie VX19-445-116 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben mit der Ausnahme, dass bei der Berechnung der Gesamtraten der UE sämtliche Ereignisse (inkl. des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) eingeschlossen wurden und die Daten zur Verträglichkeit anhand der MedDRA Version 24.0 zusammengefasst wurden. Für den adjustierten indirekten Vergleich werden folgende Gesamtraten der UE, die während der Behandlung auftraten, betrachtet: • Anzahl der Patienten mit UE • Anzahl der Patienten mit SUE • Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer wird das RR mit dem 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. 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. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.
VX14-809-109	In der Studie VX14-809-109 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX18-445-106 (Teil B) erhoben mit der Ausnahme, dass bei der Berechnung der Gesamtraten der UE sämtliche Ereignisse (inkl. des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) eingeschlossen wurden und die Daten zur Verträglichkeit anhand der MedDRA Version 19.1 zusammengefasst wurden. Für den adjustierten indirekten Vergleich werden folgende Gesamtraten der UE, die während der Behandlung auftraten, betrachtet: • Anzahl der Patienten mit UE • Anzahl der Patienten mit SUE • Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer wird das RR mit dem 95%-KI angegeben. Die Analyse basiert auf einem generalisierten linearen Modell adjustiert nach Behandlung und stratifiziert nach Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg) und FEV_1% an Screening (<90 versus ≥90). 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. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.
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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche						
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei den Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien 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 für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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 4-104: 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 hF508del-Mutation		
Anzahl der Patienten mit UE		
IVA/TEZ/ELX	29 (100)	29
Anzahl der Patienten mit SUE		
IVA/TEZ/ELX	0 (0)	29
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)		
IVA/TEZ/ELX	1 (3,5)	29
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
IVA/TEZ/ELX	0 (0)	29

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 1.3.1.1, Table 1.3.1.2, Table 1.3.1.3 und Table 1.3.1.4 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

Alle Patienten (29 von 29 Patienten; 100%) wiesen mindestens ein UE auf. Kein Patient wies ein SUE auf. Ein Patient von 29 Patienten (3,5%) wies ein schweres UE (Grad 3 oder 4) auf. Der Patient mit schweren UE wies folgende PT auf: Obstipation und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems [146]. Kein Patient wies UE auf, die zum Therapieabbruch führten.

Tabelle 4-105: 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
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten				
IVA/TEZ/ELX	1 (1,5)	66	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 [147]

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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)

Behandlungsarm	**IVA/TEZ/ELX vs. PLA bzw. LUM/IVA vs. PLA**			**Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. IVA/TEZ/ELX vs. LUM/IVA**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor				
Anzahl der Patienten mit UE				
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation				0,9 [0,8; 1,0]
IVA/TEZ/ELX	60	48 (80,0)	0,86 [0,8; 1,0]*	
PLA	61	57 (93,4)		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation				
LUM/IVA	103	98 (95,1)	0,98 [0,9; 1,0]*	
PLA	101	98 (97,0)		
Anzahl der Patienten mit SUE				
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation				0,4 [0,1; 1,4]
IVA/TEZ/ELX	60	4 (6,7)	0,44 [0,1; 1,4]	
PLA	61	9 (14,8)		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation				
LUM/IVA	103	13 (12,6)	1,18 [0,6; 2,5]*	
PLA	101	11 (10,9)		
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten				
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation				NA [NA; NA]
IVA/TEZ/ELX	60	1 (1,7)	NA [NA; NA]	
PLA	61	0 (0,0)		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation				
LUM/IVA	103	3 (2,9)	1,47 [0,3; 8,6]	
PLA	101	2 (2,0)		

Behandlungsarm	IVA/TEZ/ELX vs. PLA bzw. LUM/IVA vs. PLA			Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. IVA/TEZ/ELX vs. LUM/IVA
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	RR [95%-KI]
In Studie VX19-445-116 wird das RR mit zugehörigem 95%-KI mittels eines generalisierten linearen Modells berechnet mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-$LCI_{2,5}$ und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). MedDRA Version 24.0 wurde verwendet. In Studie VX14-809-109 wird das RR mit zugehörigem 95%-KI mittels eines generalisierten linearen Modells berechnet, adjustiert nach Behandlung und stratifiziert nach Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg) und FEV_1% an Screening (<90 versus ≥90). MedDRA Version 19.1 wurde verwendet. Es wird jeweils 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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 2.1.1, Table 2.2.1 und Table 2.3.1 [150]				

In der Studie VX19-445-116 ist der Anteil an Patienten mit UE unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) statistisch signifikant geringer als im Placebo-Arm, das RR beträgt 0,86 ([95%-KI]: [0,8; 1,0]).

In der Studie VX14-809-109 zeigt sich zwischen dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und dem Placebo-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit UE, das RR beträgt 0,98 ([95%-KI]: [0,9; 1,0]).

Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im adjustierten indirekten Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikant geringeren Anzahl an Patienten mit UE (RR 0,9 ([95%-KI]: [0,8; 1,0])).

In der Studie VX19-445-116 zeigt sich zwischen dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm und dem Placebo-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit SUE, das RR beträgt 0,44 ([95%-KI]: [0,1; 1,4]).

In der Studie VX14-809-109 zeigt sich zwischen dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und dem Placebo-Arm ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit SUE, das RR beträgt 1,18 ([95%-KI]: [0,6; 2,5]).

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor zeigt sich kein Unterschied in der Anzahl an Patienten mit SUE (RR 0,4 ([95%-KI]: [0,1; 1,4])).

In der Studie VX19-445-116 wies ein Patient unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) UE auf, die zum Therapieabbruch

führten, im Placebo-Arm wies kein Patient UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Das RR konnte nicht berechnet werden.

In der Studie VX14-809-109 zeigt sich zwischen dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und dem Placebo-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, das RR beträgt 1,47 ([95%-KI]: [0,3; 8,6]).

Aufgrund des nicht berechenbaren RR in Studie VX19-445-116 für das Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde zwischen der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-107: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	**Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT** Anzahl der Patienten, 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). Die Anzahl der UE pro SOC und PT werden berichtet für • 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. 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.
VX19-445-107	In der Verlängerungsstudie VX19-445-107 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX18-445-106 (Teil B) erhoben. 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. 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. 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.

Studie	Operationalisierung
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche	
VX19-445-116	Für den adjustierten indirekten Vergleich wird folgendes häufiges UE betrachtet: • Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer wird das RR mit dem 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. 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. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.
VX14-809-109	Für den adjustierten indirekten Vergleich wird folgendes häufiges UE betrachtet: • Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer wird das RR mit dem 95%-KI angegeben. Die Analyse basiert auf einem generalisierten linearen Modell adjustiert nach Behandlung und stratifiziert nach Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg) und FEV_1% an Screening (<90 versus ≥90). 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. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.
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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche						
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei den Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien 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 für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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 4-109: 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 hF508del-Mutation		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	8 (27,6)	29
Fieber	7 (24,1)	29
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	21 (72,4)	29
Husten	15 (51,7)	29
Schmerzen im Oropharynx	5 (17,2)	29
Rhinorrhoe	4 (13,8)	29
Nasenverstopfung	3 (10,3)	29
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	10 (34,5)	29
Ausschlag	4 (13,8)	29
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	14 (48,3)	29
Abdominalschmerz	6 (20,7)	29
Schmerzen Oberbauch	3 (10,3)	29
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	16 (55,2)	29
Virale Infektion der oberen Atemwege	6 (20,7)	29
Grippe	3 (10,3)	29
Infektion der oberen Atemwege	3 (10,3)	29
Untersuchungen		
Gesamte SOC	9 (31,0)	29
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (17,2)	29
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	10 (34,5)	29
Kopfschmerzen	10 (34,5)	29
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	4 (13,8)	29

Studie VX18-445-106 (Teil B)	**n (%)**	**N**
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	4 (13,8)	29
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	3 (10,3)	29
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	4 (13,8)	29
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 1.3.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]		

Am häufigsten traten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. 72,4% der Patienten wiesen mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf, wobei die häufigsten PT Husten (51,7%), Schmerzen im Oropharynx (17,2%), Rhinorrhoe (13,8%) und Nasenverstopfung (10,3%), waren.

Auch Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten häufig auf. 55,2% der Patienten wiesen mindestens ein Ereignis in dieser SOC auf, wobei die häufigsten PT Grippe (10,3%) und Infektion der oberen Atemwege (10,3%) waren.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 48,3% der Patienten auf, wobei die häufigsten PT Abdominalschmerz (20,7%) und Schmerzen Oberbauch (10,3%) waren.

Weitere häufige UE traten in den folgenden SOC auf: Erkrankungen des Nervensystems (34,5%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (34,5%), Untersuchungen (31,0%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (27,6%), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (13,8), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (13,8%), psychiatrische Erkrankungen (13,8%) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (10,3%).

Es traten keine SUE und keine schweren UE (Grad 3 oder 4) auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllen. Daher entfällt die tabellarische Darstellung.

Tabelle 4-110: 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 [147]

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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)

Behandlungsarm	**IVA/TEZ/ELX vs. PLA bzw. LUM/IVA vs. PLA**			**Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. IVA/TEZ/ELX vs. LUM/IVA**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor				
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose				
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation				0,1 [0,0; 0,4]
IVA/TEZ/ELX	60	1 (1,7)	0,06 [0,0; 0,4]*	
PLA	61	16 (26,2)		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation				
LUM/IVA	103	20 (19,4)	1,08 [0,6; 1,9]	
PLA	101	18 (17,8)		

In Studie VX19-445-116 wird das RR mit zugehörigem 95%-KI mittels eines generalisierten linearen Modells berechnet mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-LCI2,5 und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). MedDRA Version 24.0 wurde verwendet.
In Studie VX14-809-109 wird das RR mit zugehörigem 95%-KI mittels eines generalisierten linearen Modells berechnet, adjustiert nach Behandlung und stratifiziert nach Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg) und FEV_1% an Screening (<90 versus ≥90). MedDRA Version 19.1 wurde verwendet.
Es wird jeweils 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.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Table 2.4.1[150]

In der Studie VX19-445-116 zeigen sich unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) statistisch signifikant weniger Patienten mit infektiöser pulmonaler Exazerbation der zystischen Fibrose als im Placebo-Arm, das RR beträgt 0,06 ([95%-KI]: [0,0; 0,4]).

In der Studie VX14-809-109 zeigt sich zwischen dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und dem Placebo-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl an Patienten mit infektiöser pulmonaler Exazerbation der zystischen Fibrose, das RR beträgt 1,08 ([95%-KI]: [0,6; 1,9]).

Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) resultiert im adjustierten indirekten Vergleich zu der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in einer statistisch signifikant geringeren Anzahl an Patienten mit infektiöser pulmonaler Exazerbation der zystischen Fibrose (RR 0,1 ([95%-KI]: [0,0; 0,4])).

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 4-112: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX18-445-106	**Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse** Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis von besonderem Interesse • erhöhte Transaminasewerte, • Hautausschlag, • infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose, das bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat. Die UE von besonderem Interesse wurden durch folgende Preferred Terms (gemäß MedDRA Version 23.0) kodiert: <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 <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 <u>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose</u> Infective pulmonary exacerbation of CF 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.
VX19-445-107	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. 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. während der Verlängerungsstudie

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.
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche	
VX19-445-116	Für den adjustierten indirekten Vergleich wird folgendes UE von besonderem Interesse betrachtet: • Erhöhte Transaminasewerte Das betrachtete UE von besonderem Interesse wurden durch folgende Preferred Terms (gemäß MedDRA Version 24.0) kodiert: <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 Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer wird das RR mit dem 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. 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. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.
VX14-809-109	Für den adjustierten indirekten Vergleich wird folgendes UE von besonderem Interesse betrachtet: • Erhöhte Transaminasewerte Das betrachtete UE von besonderem Interesse wurden durch folgende Preferred Terms (gemäß MedDRA Version 19.1) kodiert: <u>Erhöhte Transaminasewerte</u> ALT abnormal, ALT increased, AST abnormal, AST increased, transaminases abnormal, transaminases increased, liver function test abnormal, hypertransaminasaemia, hepatic enzyme increased, hepatic enzyme abnormal Dargestellt sind die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer wird das RR mit dem 95%-KI angegeben. Die Analyse basiert auf einem generalisierten linearen Modell adjustiert nach Behandlung und stratifiziert nach Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg) und FEV_1% an Screening (<90 versus ≥90). 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. Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode von Bucher et al. [17] durchgeführt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.
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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Ergänzende Studien für die indirekten Vergleiche						
VX19-445-116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei den Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien 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 für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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 4-114: 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 hF508del-Mutation		
Erhöhte Transaminasewerte		
IVA/TEZ/ELX	5 (17,2)	29
Hautausschlag		
IVA/TEZ/ELX	8 (27,6)	29
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose		
IVA/TEZ/ELX	0 (0)	29
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 1.3.1.5, Table 1.3.1.6 und Table 1.3.1.7 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]		

Erhöhte Transaminasewerte wiesen 5 von 29 Patienten (17,2%) auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer.

Hautausschlag wiesen 8 von 29 Patienten (27,6%) auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer.

Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose traten nicht auf.

Tabelle 4-115: 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 [147]

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.

Indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse bis Woche 24 – weitere Untersuchungen (Safety Set; adjustierter indirekter Vergleich der Studie VX19-445-116 gegenüber der Studie VX14-809-109)

Behandlungsarm	IVA/TEZ/ELX vs. PLA			Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	RR [95%-KI]
Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor				
Erhöhte Transaminasewerte				
Studie VX19-445-116; Patienten mit F508del/MF-Mutation				2,1 [0,4; 10,0]
IVA/TEZ/ELX	60	6 (10,0)	2,0 [0,5; 7,6]	
PLA	61	3 (4,9)		
Studie VX14-809-109; Patienten mit hF508del-Mutation				
LUM/IVA	103	10 (9,7)	0,97 [0,4; 2,2]	
PLA	101	10 (9,9)		

In Studie VX19-445-116 wird das RR mit zugehörigem 95%-KI mittels eines generalisierten linearen Modells berechnet mit dem Faktor Behandlung, adjustiert nach Baseline-$LCI_{2,5}$ und Körpergewicht an Screening (<30 kg, ≥30 kg). MedDRA Version 24.0 wurde verwendet.
In Studie VX14-809-109 wird das RR mit zugehörigem 95%-KI mittels eines generalisierten linearen Modells berechnet, adjustiert nach Behandlung und stratifiziert nach Körpergewicht an Screening (<25 kg, ≥25 kg) und FEV_1% an Screening (<90 versus ≥90). MedDRA Version 19.1 wurde verwendet.
Es wird jeweils 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.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Table 2.5.1 [150]

In der Studie VX19-445-116 zeigt sich zwischen dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm und dem Placebo-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten erhöhter Transaminasewerte, das RR beträgt 2,0 ([95%-KI]: [0,5; 7,6]).

In der Studie VX14-809-109 zeigt sich zwischen dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und dem Placebo-Arm ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten erhöhter Transaminasewerte, das RR beträgt 0,97 ([95%-KI]: [0,4; 2,2]).

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor zeigt sich kein Unterschied in der Anzahl an Patienten mit erhöhten Transaminasewerten (RR 2,1 ([95%-KI]: [0,4; 10,0])).

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 4.3.1.3.2.***

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die Studie VX18-445-106 (Teil B) durchgeführt:

- FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)
- Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)
- Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)
- 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 [161] 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 [12].

Tabelle 4-117: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Körper-gewicht zu Baseline**	**Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation**	**Geschlecht**	**Geografische Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**	**Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening**
Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$							
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Körper-gewicht zu Baseline**	**Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation**	**Geschlecht**	**Geografische Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**	**Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)							
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]	○[a]

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Körper-gewicht zu Baseline**	**Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation**	**Geschlecht**	**Geografische Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**	**Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening**
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse							
VX18-445-106 (Teil B)	○	○	○	○	○	○	○

●: 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 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).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.12.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-118: 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 hF508del-Mutation**
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,4628
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,4853
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,3811
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2025
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	–
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,5377
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,6583
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-LCI2,5 als Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.2.2.7.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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.

4.3.2.3.3.12.2 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-119: p-Werte für den jeweiligen Subgruppenfaktor für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX18-445-106 [Teil B])

Studie VX18-445-106 (Teil B) Subgruppenfaktor	**p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit hF508del-Mutation**
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,3233
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,0581
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,2706
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,7283
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,1177
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,4460
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 1.2.2.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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.

4.3.2.3.3.12.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-120: 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 hF508del-Mutation**
Absolute Veränderung des BMI	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,8760
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,1748
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,4847
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3143
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,6131
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,6279
Absolute Veränderung des BMI z-Score	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,9734
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,1045
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,4676
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2540
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,5488
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,8612
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-BMI bzw. Baseline-BMI z-Score als Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.2.2.2.1 und Table 1.2.2.3.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-121: 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 hF508del-Mutation**
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,6148
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,3132
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,5626
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2188
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,7380
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,7720
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-Körpergewicht z-Score als Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.2.2.5.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-122: 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 hF508del-Mutation**
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,8603
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,5047
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,5765
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3754
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,1207
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,3986
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-Körpergröße z-Score als Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.2.2.6.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-123: 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 hF508del-Mutation**
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,8689
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,4010
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,2909
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,8677
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,3381
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,0543
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-Schweißchlorid-Konzentration als Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.2.2.4.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-124: 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 hF508del-Mutation**
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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 hF508del-Mutation**
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	-
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. 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-Werte stammen aus einem negativ-binomial-Regressionsmodell mit der Anzahl an Ergebnissen als abhängige Variable, dem Subgruppenfaktor als festen Effekt und log(PEx-Analysezeitraum/336) als Offset-Parameter. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.2.2.14.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-125: 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 hF508del-Mutation**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem” des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,3096
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,7808
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,6159
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5342
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,4313
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	**0,0271**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem” des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,6586
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,7878
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,7446
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,8799
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,1534
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,1023
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 1.2.2.8.1 und Table 1.2.2.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Kinder-Version] zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-126: 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**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Kinder-Version]								
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0271)								
Positiv	11	82,58±12,05	8	94,79±6,20	8	9,38±10,39	11	9,31±1,68 [5,57; 13,04]; p=0,0002
Negativ	17	81,37±12,34	7	89,29±11,50	7	10,71±16,47	17	2,84±2,24 [-2,15; 7,83]; p=0,2336

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 1.2.2.8.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

In der Subgruppe Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa lag die mittlere Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Kinder-Version] zu Baseline für Patienten mit einer Pseudomonas aeruginosa-Infektion leicht über dem Wert der Patienten ohne Infektion (82,58 [SD: 12,05] vs. 81,37 [SD: 12,34]). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist für infizierte Patienten statistisch signifikant und fällt mit 9,31 Punkten ([95%-KI]: [5,57; 13,04]; p=0,0002) deutlicher aus als für nicht infizierte Patienten mit einer numerischen Verbesserung von 2,84 Punkten ([95%-KI]: [-2,15; 7,83]; p=0,2336).

Tabelle 4-127: 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 hF508del-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%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	0,9577
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%)	–
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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 hF508del-Mutation**
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%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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 „Atmungssystem“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	-
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 1.2.2.9.1, Table 1.2.2.10.1 Table 1.2.2.12.1, Table 1.2.2.13.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-128: 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 hF508del-Mutation**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme” des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,9217
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,0845
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,8705
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3877
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,2544
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,1618
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome” des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,6350
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,6606
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,7453
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5257
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,9974
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,1967

Studie VX18-445-106 (Teil B) **Endpunkt** **Subgruppenfaktor**	**p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit hF508del-Mutation**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome" des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,7515
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,4391
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,1410
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,8238
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,4351
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,6518
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 1.2.2.8.1, Table 1.2.2.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-129: 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 hF508del-Mutation**
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Gewichtsprobleme“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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 „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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 hF508del-Mutation**
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)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	-
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 1.2.2.10.1, Table 1.2.2.13.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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.

4.3.2.3.3.12.7 Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-130: 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 hF508del-Mutation**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden" des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,3962
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,0530
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,1089
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1569
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,7510
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,3032
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden" des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,8304
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,0771
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,0529
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1091
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,5849
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,1622

Studie VX18-445-106 (Teil B) **Endpunkt** **Subgruppenfaktor**	**p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit hF508del-Mutation**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität" des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,1662
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,3012
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,5614
Geschlecht (männlich, weiblich)	**0,0127**
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,2484
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,6739
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage" des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,9206
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,2248
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,8163
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4873
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,3273
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,4490
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage" des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,2996
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,8737
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,3436
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4150
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,7590
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,4037

Studie **VX18-445-106** **(Teil B)** **Endpunkt** **Subgruppenfaktor**	**p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor** **Patienten mit hF508del-Mutation**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen" des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,3737
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,5408
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,2881
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,7257
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,2605
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,0958
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion" des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,7983
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,7122
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,9840
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4589
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,5041
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,5957
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild" des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,9344
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,6048
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,1775
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4077
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,7820
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,6032

Studie VX18-445-106 (Teil B) **Endpunkt** **Subgruppenfaktor**	**p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit hF508del-Mutation**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild" des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,4853
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,8650
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,7920
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2285
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,9632
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,4223
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,9800
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,8910
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,7750
Geschlecht (männlich, weiblich)	**0,0417**
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,4470
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,9731
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,7770
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,3345
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,4393
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,9750
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,1079
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,2407

Studie VX18-445-106 (Teil B) **Endpunkt** **Subgruppenfaktor**	**p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit hF508del-Mutation**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung" des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,5424
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,1761
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,7724
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5554
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	**0,0256**
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	**0,0391**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung" des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,6472
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,4266
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,6188
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2627
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,0842
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,7296
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung" des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,2105
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,7367
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,1823
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,6682
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,2290

Studie VX18-445-106 (Teil B) **Endpunkt** **Subgruppenfaktor**	**p-Wert für den jeweiligen Subgruppenfaktor Patienten mit hF508del-Mutation**
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,3728
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 1.2.2.8.1, Table 1.2.2.11.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität” des CFQ-R [Eltern-Version] zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe Geschlecht. Auch für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörung” des CFQ-R [Kinder-Version] zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe Geschlecht. Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung” des CFQ-R [Kinder-Version] zeigten sich statistisch signifikante Subgruppeneffekte für die Subgruppe $LCI_{2,5}$ zu Baseline und Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-131: 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 hF508del-Mutation								
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität" des CFQ-R [Eltern-Version]								
Geschlecht (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0127)								
Männlich	12	78,33±7,59	6	82,22±13,11	6	4,44±8,07	12	6,20±3,25 [-1,05; 13,45]; p=0,0858
Weiblich	17	67,84±15,68	9	79,26±10,77	9	8,89±18,56	17	2,13±1,57 [-1,25; 5,50]; p=0,1976
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Kinder-Version]								
Geschlecht (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0417)								
Männlich	12	91,67±19,61	6	88,89±9,94	6	1,85±27,59	12	0,68±1,75 [-3,18; 4,54]; p=0,7039
Weiblich	16	88,89±12,83	9	95,06±11,26	9	4,94±8,07	16	-0,13±3,34 [-7,29; 7,02]; p=0,9685
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung" des CFQ-R [Kinder-Version]								
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0256)								
<10	13	75,21±19,85	5	75,56±16,48	5	-2,22±24,09	13	-3,35±4,09 [-12,27; 5,58]; p=0,4291
≥10	12	72,22±23,45	9	91,36±10,80	9	11,11±9,62	12	10,96±3,17 [2,93; 18,99]; p=0,0166

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
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0391)								
Positiv	11	73,74±25,47	8	88,89±15,71	8	9,72±17,25	11	11,59±2,66 [5,32; 17,86]; p=0,0032
Negativ	17	72,55±21,91	7	84,13±14,14	7	1,59±14,95	17	-1,51±3,33 [-8,60; 5,58]; p=0,6573

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 1.2.2.8.3, Table 1.2.2.11.3 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]

In der Subgruppe Geschlecht lag die mittlere Punktzahl zu Baseline für männliche Patienten in den Domänen „Vitalität“ [Eltern-Version] (78,33 [SD: 7,59] vs. 67,84 [SD: 15,68]) und „Essstörungen“ [Kinder-Version] (91,67 (SD: 19,61) vs. 88,89 [SD: 12,83]) über der Punktzahl der weiblichen Patienten. Die durch das MMRM errechneten mittleren absoluten Änderungen zwischen Baseline und Woche 24 zeigen keine statistische Signifikanz.

In der Subgruppe $LCI_{2,5}$-Wert zu Baseline lag die mittlere Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version] zu Baseline für Patienten mit einem $LCI_{2,5}$-Wert von <10 über der der Patienten mit $LCI_{2,5}$ von ≥10 (75,21 [SD: 19,85] vs. 72,22 [SD: 23,45]). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist für Patienten mit einem $LCI_{2,5}$-Wert von ≥10 statistisch signifikant um 10,96 Punkte ([95%-KI]: [2,93; 18,99]; p=0,0166) verbessert, für Patienten mit einem $LCI_{2,5}$-Wert von <10 hingegen numerisch um 3,35 Punkte ([95%-KI]: [-12,27; 5,58]; p=0,4291) vermindert.

In der Subgruppe Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa lag die mittlere Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung“ des CFQ-R [Kinder-Version] zu Baseline bei Patienten mit einer Pseudomonas aeruginosa-Infektion über dem der Patienten ohne Infektion (73,74 [SD: 25,47] vs. 72,55 [SD: 21,91]). Die durch das MMRM errechnete mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist für infizierte Patienten statistisch signifikant um 11,59 Punkte ([95%-KI]: [5,32; 17,86]; p=0,0032) verbessert, für nicht infizierte Patienten zeigt sich eine numerische Verminderung um 1,51 Punkte ([95%-KI]: [-8,60; 5,58]; p=0,6573).

Tabelle 4-132: 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 hF508del-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)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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 hF508del-Mutation**
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)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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 [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	–
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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 hF508del-Mutation**
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)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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 hF508del-Mutation**
Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte in der Domäne „Essstörungen“ des CFQ-R [Kinder-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	–
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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 „Essstörungen“ des CFQ-R [Eltern-Version]	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	–
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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%)	–
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	–
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	–
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 hF508del-Mutation**
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)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	-
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 1.2.2.10.1, Table 1.2.2.13.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-133: 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 hF508del-Mutation**
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	-
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 1.3.2.8.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-134: 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 hF508del-Mutation**
Anzahl der Patienten mit UE	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	NA
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	NA
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	NA
Geschlecht (männlich, weiblich)	NA
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	NA
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	NA
Anzahl der Patienten mit SUE	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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 hF508del-Mutation**
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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 UE, die zum Therapieabbruch führten	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	-
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. 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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.3.2.1.1, Table 1.3.2.2.1, Table 1.3.2.3.1, Table 1.3.2.4.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-135: 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 hF508del-Mutation**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Gesamte SOC)	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	0,1437
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	0,6243
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	**0,0091**
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1541
Geografische Region (Nordamerika, Europa [inkl. Australien])	-
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (<10, ≥10)	0,9104
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	0,9764
Husten	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	**0,0159**
Geschlecht (männlich, weiblich)	**0,0155**
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 hF508del-Mutation**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamte SOC)	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	0,1976
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)	0,1113
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Gesamte SOC)	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	**0,0402**
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)	-
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). 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 1.3.2.1.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Gesamte SOC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Für den Endpunkt Husten zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb

von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und für die Subgruppe Geschlecht. Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Gesamte SOC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt für die Subgruppe Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse 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) **Endpunkt** **Subgruppenfaktor**	**n (%)**	**N**
Patienten mit hF508del-Mutation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Gesamte SOC)		
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0091)		
ja	7 (50,0)	14
nein	14 (93,3)	15
Husten		
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0159)		
ja	4 (28,6)	14
nein	11 (73,3)	15
Geschlecht (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0155)		
männlich	3 (25,0)	12
weiblich	12 (70,6)	17
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Gesamte SOC)		
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (p-Wert des Subgruppenfaktors: p=0,0402)		
ja	4 (28,6)	14
nein	10 (66,7)	15
MedDRA Version 23.0. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. 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). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Table 1.3.2.1.2 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]		

In der Subgruppe Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation traten bei vorbehandelten Patienten im Vergleich zu nicht vorbehandelten Patienten seltener folgende Ereignisse ein: ein UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (50% vs. 93,3%); ein UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (28,6% vs. 66,7%) sowie Husten (28,6% vs. 73,3%). In der Subgruppe Geschlecht trat Husten häufiger bei weiblichen Patienten auf als bei männlichen Patienten (70,6% vs. 25%).

4.3.2.3.3.12.11 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-137: 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 hF508del-Mutation**
Erhöhte Transaminasewerte	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	-
Hautausschlag	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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)	-
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	
FEV_1% zu Baseline (≤90%, >90%)	-
Körpergewicht zu Baseline (<30 kg, ≥30 kg)	-
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator innerhalb von 56 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja, nein)	-
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 hF508del-Mutation**
Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)	-
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 1.3.2.5.1, Table 1.3.2.6.1, Table 1.3.2.7.1 Zusatzanalysen Studie VX18-445-106 [161]	

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 4-138: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Registereinträge	Publikationen	Studienunterlagen und Analysen
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
VX18-445-106	NCT03691779: [130, 131] EudraCT_2018-001695-38: [132]	ja [14]	Studienbericht: [146] Zusatzanalysen: [161] Indirekter Vergleich: [154, 155, 158]
VX19-445-107	NCT04183790:[133, 134] EudraCT_2019-001827-11: [135, 136]	nein	Interimsanalyse: [147]
Studien für die indirekten Vergleiche			
VX19-445-116	NCT04353817: [151, 152] EudraCT_2019-003554-86: [153]	nein	Studienbericht: [148] Zusatzanalysen: [149] Data on File: [150]
VX14-809-109	NCT02514473: [137, 138] EudraCT_2015-000543-16: [139, 140]	ja [127]	Dossier Lumacaftor/Ivacaftor Modul 4 A (Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation): [141] Data on File: [150, 154, 155]
VX13-809-011	NCT01897233: [156]	ja [129]	Dossier Lumacaftor/Ivacaftor Modul 4 A (Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation): [141] Data on File: [154, 155]

Studie	Registereinträge	Publikationen	Studienunterlagen und Analysen
VX15-661-113	NCT02953314: [160]	ja [128]	Dossier Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Modul 4 A (Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation): [157] Data on File: [155, 158]
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 einarmigen Studie (VX18-445-106) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung in der betrachteten Altersgruppe war. Die Studie besitzt auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial, welches dem einarmigen Studiendesign geschuldet ist.

Die Studie VX18-445-106 wird dennoch zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da im Anwendungsgebiet keine RCT vorliegt und es sich bei der Studie VX18-445-106 um die bestverfügbare und zulassungsbegründende Evidenz handelt. Zudem werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse von indirekten Vergleichen sowie die vorliegende Evidenz zu Patienten ab 12 Jahren herangezogen.

Ergänzt werden die Nachweise der Studie VX18-445-106 durch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX19-445-107. Als unterstützende Evidenz liefert diese Studie wichtige Ergebnisse zum längerfristigen Verlauf der patientenrelevanten Endpunkte und trägt somit zu einer aussagekräftigen Bewertung bei.

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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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 [19, 39, 53, 62, 63, 73, 100, 163].

Evidenzstufe

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf der oben genannten einarmigen Studie VX18-445-106. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie VX19-445-107 herangezogen, bei der es sich um eine Verlängerungsstudie zur Studie VX18-445-106 handelt, sowie die Ergebnisse indirekter Vergleiche und die vorliegende Evidenz zu Patienten ab 12 Jahren.

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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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 Tripel-Therapie für CF-Patienten ab 12 Jahren). Das vorliegende Indikationsgebiet für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Anwendungsgebiet B umfasst Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf Grundlage der einarmigen Studie VX18-445-106 abgeleitet; zudem werden Ergebnisse indirekter Vergleiche herangezogen. Die Ergebnisse der Studie VX18-445-106 wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt. Die Studie bildete für das Zulassungsverfahren der EMA im vorliegenden Anwendungsgebiet die Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses [18]. In Abschnitt 4.3.2.3.3 wurden außerdem die Ergebnisse der Verlängerungsstudie Studie VX19-445-107 präsentiert, deren Basis die Patienten der Studie VX18-445-106 bilden. Es ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Studiendaten (sowohl der Studie VX18-445-106 als auch der Studie VX19-445-107[40]) 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 Abschnitt 4.3.2.3.3 wurden ebenfalls die indirekten Vergleiche detailliert dargestellt. Aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen aller in die indirekten Vergleiche eingeschlossenen Studien, ist auch für diese Studien von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegt in diesem Anwendungsgebiet bereits ein bestätigter Zusatznutzen von erheblichen Ausmaß für Patienten ab 12 Jahren vor [7, 19]. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wird im Folgenden diskutiert:

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics der EMA [20] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im

[40] 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.

Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert [21].

Der im vorliegenden Dossier angestrebte Evidenztransfer beinhaltet die Übertragung der Evidenz von Daten von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Patienten ab 12 Jahren) mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind [22, 23] auf Kinder mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Generell wird für einen Evidenztransfer eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

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

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, damit der Zusatznutzen für die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich mithilfe eines Evidenztransfers eingeschätzt werden kann:

Kriterium 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wirkt identisch in Patienten mit CF unterschiedlicher Altersstufen mit der gleichen Mutation

Die Patienten der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) haben den gleichen krankheitsverursachenden Genotyp im CFTR-Gen wie Patienten ab 12 Jahren. Die Populationen unterscheiden sich also lediglich hinsichtlich ihres Alters. Innerhalb der Patienten ab 12 Jahren zeigten sich zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit. Dies wurde in der Subgruppenanalyse nach Alter bestätigt, es zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen [22, 23].

Im Rahmen der Studie VX18-445-106 wurde in Teil A die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersucht und für Patienten von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation die adäquate, körpergewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass mit dieser vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 18 Jahren erreicht werden [24]. Damit sind für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Patientenkollektiv im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer zuvor bei Patienten ab 12 Jahren gezeigt werden konnten. Demnach ist hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist und das Kriterium 1 der Vergleichbarkeit erfüllt ist.

Kriterium 2: Das Erscheinungsbild der CF ist gleich bei Patienten mit der gleichen Mutation

Die CF ist eine genetische Erkrankung, die durch einen Defekt im CFTR-Gen verursacht wird, was zu einer Fehlregulation des Chloridionentransportes führt, von dem mehrere Organsysteme betroffen sind [25]. Dieser Defekt ist bereits vor Geburt vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit [26-28]. Je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) wird der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen Schäden und der Pankreasschäden) vorherbestimmt. Dabei sind die Symptome und die Schnelle des Progresses der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp [29].

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter [30, 31]. Schon Kleinkinder und Kinder mit CF zeigen Manifestationen der CFTR-Fehlfunktion, die zu Ernährungsdefiziten, Pankreasinsuffizienz, strukturellen und funktionellen Lungenschäden und angeborenem Fehlen der Samenleiter führen [26, 31]. Die Erkrankung der Lunge ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Die bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit bestehenden pathophysiologischen Veränderungen der Atemwege setzen sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigen sich in der Jugend sowie im Erwachsenenalter [32-34]. Im Schulalter kommt es bei der Mehrzahl von CF-Patienten bereits zu Bronchiektasen, diese werden häufig von weiteren Lungenschädigungen begleitet, wie z. B. Lungenüberblähung (Air trapping) und Verdickung der Bronchialwand (Obstruktion) [30, 31, 35, 36]. Obwohl die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig ist, lassen sich die strukturellen Veränderungen der bereits manifestierten Lungenerkrankung und eventuell bestehende Beeinträchtigungen des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen mittels $LCI_{2,5}$ erfassen [30, 37]. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn und somit die Sekundärprävention bei jungen CF-Patienten ist entscheidend: Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [38-41]. Lebensverkürzende Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen und irreversible Organschäden, insbesondere an Lunge und Pankreas, können verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [30, 31, 42].

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der jedoch durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Die Krankheitsursache (Defekt im CFTR-Gen, der Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursacht) und die Mechanismen der multiplen Organschädigungen sind über die Lebenszeit der CF-Patienten identisch. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Hintergründe [43]. Das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit ist erfüllt.

Kriterium 3: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist bei CF-Patienten mit homozygoter F508del-Mutation von älteren auf jüngere Patientengruppen übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX18-445-106 für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt. Eine kurze Übersicht der Studienergebnisse findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-139.

Tabelle 4-139: Übersicht der Studienergebnisse der Studie VX18-445-106

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Morbidität		
Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$	-2,00±0,34 [-2,69; -1,31]; p<0,0001	-
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)	12,01±1,95 [7,99; 16,02]; p<0,0001	-
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter		
Absolute Veränderung des BMI	1,14±0,26 [0,58; 1,71]; p=0,0008	-
Absolute Veränderung des BMI z-Score	0,41±0,10 [0,18; 0,63]; p=0,0018	-
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	0,23±0,08 [0,06; 0,40]; p=0,0110	-
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	0,00±0,05 [-0,11; 0,11]; p=0,9886	-
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	-68,89±2,35 [-73,87; -63,92]; p<0,0001	-
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	-	0/29 (0)

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	-	0/29 (0)
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens		
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Kinder-Version]	5,59±1,45 [2,59; 8,59]; p=0,0008	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: 16/29 (55,2) Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 5/29 (17,2)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Eltern-Version]	7,02±1,37 [4,20; 9,84]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 4 Punkte: 15/29 (51,7) Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 8/29 (27,6)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gewichtsprobleme" des CFQ-R [Eltern-Version]	17,94±2,94 [11,89; 24,00]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 14/29 (48,3)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome" des CFQ-R [Kinder-Version]	9,56±2,49 [4,39; 14,72]; p=0,0009	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 9/29 (31,0)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „gastrointestinale Symptome" des CFQ-R [Eltern-Version]	10,68±2,14 [6,29; 15,08]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 9/29 (31,0)
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]	0,82±2,25 [-3,81; 5,46]; p=0,7169	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 3/29 (10,3)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „körperliches Wohlbefinden" des CFQ-R [Eltern-Version]	3,20±1,50 [0,12; 6,27]; p=0,0424	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 5/29 (17,2)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Vitalität" des CFQ-R [Eltern-Version]	4,72±1,48 [1,69; 7,76]; p=0,0036	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 2/29 (6,9)

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage" des CFQ-R [Kinder-Version]	3,48±1,47 [0,47; 6,50]; p=0,0253	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 3/29 (10,3)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gefühlslage" des CFQ-R [Eltern-Version]	1,79±0,94 [-0,16; 3,74]; p=0,0701	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 1/29 (3,5)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „soziale Einschränkungen" des CFQ-R [Kinder-Version]	2,60±2,39 [-2,33; 7,53]; p=0,2879	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 6/29 (20,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Rollenfunktion" des CFQ-R [Eltern-Version]	3,58±2,28 [-1,11; 8,27]; p=0,1286	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 5/29 (17,2)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild" des CFQ-R [Kinder-Version]	3,54±1,16 [1,16; 5,93]; p=0,0051	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 2/29 (6,9)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Körperbild" des CFQ-R [Eltern-Version]	2,59±2,34 [-2,24; 7,43]; p=0,2792	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 4 /29 (13,8)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Kinder-Version]	-0,95±2,48 [-6,13; 4,22]; p=0,7048	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 2/29 (6,9)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Essstörungen" des CFQ-R [Eltern-Version]	4,09±2,79 [-1,63; 9,81]; p=0,1537	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 7/29 (24,1)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung" des CFQ-R [Kinder-Version]	4,65±2,56 [-0,62; 9,92]; p=0,0813	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 6/29 (20,7)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Therapiebelastung" des CFQ-R [Eltern-Version]	6,04±3,18 [-0,51; 12,58]; p=0,0690	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 8/29 (27,6)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung" des CFQ-R [Eltern-Version]	9,74±1,65 [6,32; 13,17]; p<0,0001	Verbesserung um mindestens 15 Punkte: 10/29 (34,5)
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle	-	0/29 (0)
Sicherheit/Verträglichkeit		
Anzahl der Patienten mit UE	-	29/29 (100)

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Anzahl der Patienten mit SUE	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4)	-	1/29 (3,5)
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	-	0/29 (0)
Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	-	21/29 (72,4)
Husten	-	15/29 (51,7)
Schmerzen im Oropharynx	-	5/29 (17,2)
Rhinorrhoe	-	4/29 (13,8)
Nasenverstopfung	-	3/29 (10,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	-	10/29 (34,5)
Ausschlag	-	4/29 (13,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	-	14/29 (48,3)
Abdominalschmerz	-	6/29 (20,7)
Schmerzen Oberbauch	-	3/29 (10,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	-	16/29 (55,2)
Virale Infektion der oberen Atemwege	-	6/29 (20,7)
Grippe	-	3/29 (10,3)
Infektion der oberen Atemwege	-	3/29 (10,3)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	-	9/29 (31,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	5/29 (17,2)

Endpunkt	**Effekt** (Studie VX18-445-106)	
	Mittlere Änderung (24 Wochen; MMRM; LS MW±SE [95%-KI]; p-Wert)	n/N (%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	-	10/29 (34,5)
Kopfschmerzen	-	10/29 (34,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	-	4/29 (13,8)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	-	4/29 (13,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	-	3/29 (10,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	-	4/29 (13,8)
Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse		
Erhöhte Transaminasewerte	-	5/29 (17,2)
Hautausschlag	-	8/29 (27,6)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	-	0/29 (0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren sind in Modul 4 B des bereits bewerteten Dossiers „Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind“ ausführlich dargestellt und beruhen auf den beiden RCT VX17-445-103 und VX18-445-109 [22, 23, 44-47]. Für diese Patienten hat der G-BA auf Basis der RCT VX18-445-109 der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen [7, 19]. In dieser Nutzenbewertung wurden analog zum vorliegenden Dossier Daten zur Lungenfunktion (FEV_1%), zu Wachstumsparametern (BMI, Körpergewicht), zur Schweißchlorid-Konzentration, zu pulmonalen Exazerbationen, zur Symptomatik (Domänen zur Symptomatik des CFQ-R [„Atmungssystem“, „gastrointestinale Symptome“, „Gewichtsprobleme“]), zur gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R [„körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale

Einschränkungen“, „Rollenfunktion“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“]) sowie zur Sicherheit/Verträglichkeit (Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten, Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT, Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse [erhöhte Transaminasewerte, Hautauschlag und infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose]) präsentiert. Für Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, können hinreichend ähnliche Ergebnisse wie für Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation beobachtet werden. Das Kriterium 3 der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit ist hiermit erfüllt.

Zusammenfassend können alle drei Kriterien (identischer Wirkmechanismus, identisches Erscheinungsbild und Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit) für einen Evidenztransfer als zutreffend angesehen werden. Auch die Mindestvoraussetzungen des G-BA (identisch zugrundeliegende genetische Ursachen der Erkrankung, eine vergleichbare Pathopysiologie, vergleichbare pharmakokinetische Parameter, sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit) werden erfüllt [48], so dass nachfolgend die Evidenz für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, für die Einschätzung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Im Folgenden wird der Zusatznutzen für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für das Gesamtkollektiv (Studienergebnisse der Zulassungsstudie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107, indirekte Vergleiche sowie Evidenztransfer von Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) 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 [37, 49, 50]. 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 [39]. Die mittlere absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX18-445-106 -2,00 ([95%-KI]: [-2,69; -1,31]; p<0,0001). Für die Patienten sinken somit unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die mittleren Werte statistisch

signifikant um 2 komplette Lungenvolumina, die umgewälzt werden müssen, um das Markergas auf 2,5% (ein Vierzigstel) seiner Ausgangskonzentration zu senken (p<0,0001). Dies entspricht einer deutlichen, patientenrelevanten Verbesserung der Ventilationshomogenität und somit der Lungenfunktion. In der Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106 (Studie VX19-445-107) hielt dieser Effekt bei den Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation an (-1,91 ([95%-KI]: [-2,28; -1,54])).

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung um mehr als ein komplett umzuwälzendes Lungenvolumen ($LCI_{2,5}$: ΔLS MW -1,2 ([95%-KI]: [-1,7; -0,6])). Auch im indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX18-445-106 zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des $LCI_{2,5}$ ($LCI_{2,5}$: ΔLS MW -0,89 ([95%-KI]: [-1,60; -0,18]; p=0,0148)[41].

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)

Das mittels Spirometrie erhobene FEV_1 kann ebenfalls wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF liefern. Die mittlere absolute Veränderung von FEV_1% über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX18-445-106 12,01 Prozentpunkte ([95%-KI]: [7,99; 16,02]; p<0,0001); das Ergebnis ist statistisch signifikant. Demnach kann auch mit dieser Messmethode unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine statistisch signifikante Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen werden. In der Verlängerungsstudie der Studie VX18-445-106 (Studie VX19-445-107) bestätigte sich dieses Ergebnis für die Patienten mit hF508del-Mutation (12,2 Prozentpunkte ([95%-KI]: [7,8; 16,6])). Eine mittlere Verbesserung von 12 Prozentpunkten im absoluten FEV_1% über die hier beobachtete Behandlungsdauer stellt für die Patienten ein 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 hF508del-Mutation mit einer noch guten Lungenfunktion (wie die Patienten in dieser Studie) erfahren einen stetigen Lungenfunktionsverlust von ca. 4% pro Jahr [51]. Somit ist eine anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion auf möglichst hochnormale Werte für so lange wie möglich von großer prognostischer Bedeutung. Zudem bedeutet, aufgrund der prädiktiven Wertigkeit von FEV_1 für die Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4), das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt

[41] Für den Endpunkt $LCI_{2,5}$ ist kein indirekter Vergleich basierend auf der Studie VX18-445-106 gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) möglich, da der Endpunkt $LCI_{2,5}$ in der Studie zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX15-661-113) nur im Rahmen einer explorativen Substudie erhoben wurde und nur eine unzureichende Anzahl an verwertbaren Tests vorlag.

ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung von mehr als 8 Prozentpunkten im absoluten FEV_1% (ΔLS MW 8,6 ([95%-KI]: [4,1; 13,1])). Auch im indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX18-445-106 zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des FEV_1% (FEV_1%: ΔLS MW 11,5 ([95%-KI]: [7,9; 15,1]; p<0,0001). Eine statistisch signifikante Verbesserung des FEV_1% zeigte sich auch im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (FEV_1%: ΔLS MW 10,0 ([95%-KI]: [6,0; 13,9]; p<0,0001)). Ähnliche Ergebnisse wie bei dem zuvor beschriebenen indirekten Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurden auch bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beobachtet (VX18-445-109 Differenz der adjustierten mittleren Änderung FEV_1% anhand MMRM-Analyse: 10,15 [8,18; 12,12], p<0,001) [46, 47].

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 [52-54]. Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, daher sollte das Ziel eine Stabilisierung oder Verbesserung sein.

In der Studie VX18-445-106 ergab sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anhand der MMRM-Analyse eine mittlere absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 um 1,14 kg/m², die statistisch signifikant ist ([95%-KI]: [0,58; 1,71]; p=0,0008). Dieser positive Effekt blieb auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung erhalten: Beim z-Score des BMI betrug die mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse 0,41, die ebenfalls signifikant ist ([95%-KI]: [0,18; 0,63]; p=0,0018). Es ist hervorzuheben, dass die deutliche absolute Verbesserung von 1,14 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/m^2 ([95%-KI]: [0,96; 1,57]) bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation). Auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung blieb der positive Effekt erhalten (mittlere absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score anhand der MMRM-Analyse von 0,34 ([95%-KI]: [0,22; 0,45] bei Patienten mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation)) und das Gewicht konnte stabilisiert werden. Die Stabilisierung des Gewichts (≥50 BMI-Perzentile) ist ein wichtiges Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen [55, 56].

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 0,23 ([95%-KI]: [0,06; 0,40]; p=0,0110).

Die Daten zum z-Score der Körpergröße deuten darauf hin, dass unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die meisten Patienten ein physiologisches Wachstum zeigen (mittlere absolute Veränderung des Körpergrößen z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse: 0,00 ([95%-KI]: [-0,11; 0,11]; p=0,9886)), daher kann von einer Stabilisierung des Wachstums ausgegangen werden. 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).

In der Gesamtschau zeigen die zuvor beschriebenen Studiendaten eine Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) der Wachstumsparameter und somit ergibt sich insgesamt eine verbesserte Entwicklung der Patienten.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt sowohl für den BMI als auch für den BMI z-Score eine statistisch signifikante Verbesserung (BMI: ΔLS MW 0,5 ([95%-KI]: [0,2; 0,9]); BMI z-Score: ΔLS MW 0,2 ([95%-KI]: [0,1; 0,4])). Auch im indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX18-445-106 zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Wachstumsparameter (BMI z-Score: ΔLS MW 0,29 ([95%-KI]: [0,13; 0,46]; p=0,0004); Körpergewicht z-Score: ΔLS MW 0,20 ([95%-KI]: [0,08; 0,31]; p=0,0006)). Eine statistisch signifikante Verbesserung zeigte sich auch im Vergleich gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (BMI z-Score: ΔLS MW 0,42 ([95%-KI]: [0,24; 0,59]; p<0,0001); Körpergewicht z-Score (ΔLS MW 0,28 ([95%-KI]: [0,16; 0,40]; p<0,0001)). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Patienten ab 12 Jahren unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beobachtet (Studie VX18-445-109 Differenz der adjustierten mittleren Änderung BMI anhand MMRM-Analyse: 1,44 [1,07; 1,82]; p<0,0001) [46, 47].

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Schweißchlorid-Konzentration wird zur konfirmatorischen 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 [57] und auf Populationsebene zudem mit der Mortalität von CF-Patienten assoziiert ist [58]. 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 [59-61]. 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 [59-61]. Diese Einschätzung kann entsprechend auch auf die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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 [7, 8, 19, 52, 54, 62-66]. Die Schweißchlorid-Konzentration fiel in der Studie VX18-445-106 nach 24-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 68,89 mmol/L (mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse: -68,89 mmol/L ([95%-KI]: [-73,87; -63,92]; p<0,0001)). Der Messwert unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegt deutlich unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L [67] und zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei diesen Patienten in den gewählten, körpergewichtsabhängigen Dosierungen, eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR-Kanalprotein hat, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Aktivität durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) spricht. Der deutliche und statistisch signifikante Abfall der Schweißchlorid-Konzentration zeigt darüber hinaus, dass die Wahl der gewichtsabhängigen Dosierung eine adäquate Exposition gewährleistet. Die Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration hielt in der Verlängerungsstudie an (mittlere absolute Veränderung bei Patienten mit hF508del-Mutation zu Woche 48 anhand der MMRM-Analyse: -73,3 mmol/L ([95%-KI]: [-77,5; -69,2])).

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung der Schweißchlorid-Konzentration um 28,2 mmol/L (ΔLS MW -28,2 ([95%-KI]: [-32,9; -23,4])). Im direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren konnte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration gezeigt werden (Studie VX18-445-109 Differenz der adjustierten mittleren Änderung Schweißchlorid-Konzentration anhand MMRM-Analyse: -42,78 [-46,25; -39,31], p<0,001) [46, 47].

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 [68-72]. 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 [73]. 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 [39]. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [38-41]. Lebensverkürzende Komplikationen wie z. B. pulmonale Exazerbationen können so verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [30, 31, 42]. In der Studie VX18-445-106 wies kein Patient eine pulmonale Exazerbation auf; dementsprechend wies auch kein Patient mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation oder mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. In der Verlängerungsstudie VX19-445-107, bei der sowohl Patienten mit hF508del-Mutation als auch Patienten mit F508del/MF-Mutation betrachtet wurden, trat nach einer weiteren 24-wöchigen Behandlung (Behandlungswoche 48) mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lediglich bei einem[42] von 66 Patienten mindestens eine pulmonale Exazerbation auf (1,5%). 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 [74]. Durch einen frühen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren kann eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion vermieden werden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale Exazerbationen des adjustierten indirekten Vergleichs von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 sind im Abschnitt Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT dargestellt. Ein indirekter Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beiden zVT Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) basierend auf der Studie VX18-445-106 wurde für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen aufgrund der kleinen Stichprobengrößen und Unterschiede in der Datenerhebung bei den eingeschlossenen Studien nicht durchgeführt. Anstelle dessen wurde der nachfolgende deskriptive Vergleich der Ereignisraten der pulmonalen Exazerbationen zwischen den Studien durchgeführt, wo möglich: Unter der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wies in der Studie VX18-445-106 keiner der 29 Patienten mit hF508del-Mutation mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Dementsprechend wies auch kein Patient mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation oder mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Unter der Behandlung mit

[42] 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 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.

Lumacaftor/Ivacaftor hingegen wiesen in der Studie VX14-809-109 20 von 103 Patienten (19,4%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Sieben Patienten (6,8%) wiesen mindestens eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auf und 8 Patienten (7,8%) wiesen mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf.

Die Daten der Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation zeigen im direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine statistisch signifikante Verbesserung der pulmonalen Exazerbationen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX18-445-109 RR: 0,28 [0,15; 0,53]; p<0,001)[43] [46, 47]. Hierbei handelt es sich gemäß G-BA um eine nachweisliche Verbesserung des Gesundheitszustands, die patientenrelevant ist [45] und die vom G-BA zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation herangezogen wurde [75].

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],) waren durchwegs positive Änderungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Studie VX18-445-106 zu verzeichnen. Zudem waren alle Veränderungen statistisch signifikant:

In der Domäne „Atmungssystem” ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 5,59 Punkten ([95%-KI]: [2,59; 8,59]; p=0,0008) in der Kinder-Version und von 7,02 Punkten ([95%-KI]: [4,20; 9,84]; p<0,0001) in der Eltern-Version. In der Domäne „Gewichtsprobleme“ ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 17,94 Punkten ([95%-KI]: [11,89; 24,00]; p<0,0001). In der Domäne „gastrointestinale Symptome“ ergab sich eine mittlere absolute Veränderung anhand der MMRM-Analyse von 9,56 Punkten ([95%-KI]: [4,39; 14,72]; p=0,0009) in der Kinder-Version und von 10,68 Punkten ([95%-KI]: [6,29; 15,08]; p<0,0001) 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.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt für die

[43] In der Studie VX18-445-109 wurden pulmonale Exazerbationen ausschließlich als UE über den PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose erhoben.

Symptomatik in der betrachteten Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Kinder-Version] vergleichbare Effekte (ΔLS MW 3,0 ([95%-KI]: [-2,2; 8,1]) bzw. RR für die Responderanalyse 1,7 ([95%-KI]: [1,0; 3,0]). Auch im indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber beiden zVT Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) basierend auf der Studie VX18-445-106 war die Symptomatik (Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Kinder-Version]) zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vergleichbar (Lumacaftor/Ivacaftor: ΔLS MW 3,2 ([95%-KI]: [-0,6; 7,0]; p=0,0969); Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor): ΔLS MW 2,5 ([95%-KI]: [-1,7; 6,6]; p=0,2412)).

Im direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation konnten in der Symptomatik statistisch signifikante positive Effekte beobachtet werden (Domäne „Atmungssystem" und „Gewichtsprobleme" des CFQ-R[44]) [46, 47]. Diese Vorteile sowie die Vorteile bei dem Endpunkt pulmonale Exazerbation wurden vom G-BA als relevante Effekte eingestuft und zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation herangezogen [75].

Fazit zur Morbidität

Insgesamt wird unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der Gesundheitszustand der Patienten mit hF508del-Mutation nachweislich verbessert. Für die **Kategorie Morbidität** liegt für diese Patienten daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor, der vor allem in der Verbesserung der Lungenfunktion, der Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, der niedrigen Rate an pulmonalen Exazerbationen 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 der Kinder-Versionen des CFQ-R waren in der Studie VX18-445-106 bei zwei von sechs der Versionen signifikante Änderungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zu verzeichnen (Domäne „Gefühlslage": mittlere absolute Veränderung

[44] Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene wurden gemeinsam ausgewertet.

anhand MMRM-Analyse von 3,48 Punkten [0,47; 6,50]; p=0,0253; Domäne „Körperbild": mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,54 Punkten [1,16; 5,93]; p=0,0051). Bei den Domänen zur Lebensqualität der Eltern-Version des CFQ-R waren bei drei von acht der Versionen signifikante Änderungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zu beobachten (Domäne „körperliches Wohlbefinden": mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 3,20 Punkten [0,12; 6,27]; p=0,0424; Domäne „Vitalität": mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 4,72 Punkten [1,69; 7,76]; p=0,0036; Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung": mittlere absolute Veränderung anhand MMRM-Analyse von 9,74 Punkten [6,32; 13,17]; p<0,0001). In Zusammenschau der Ergebnisse des CFQ-R zur Lebensqualität in der Studie VX18-445-106 ergeben sich statistisch signifikante Vorteile in diversen Domänen.

Für Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation konnten unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Vorteile gegenüber der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gezeigt werden: In den Domänen „körperliches Wohlbefinden", „Vitalität", „Rollenfunktion", „Therapiebelastung" sowie „subjektive Gesundheitseinschätzung" ergaben sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) [46, 47][45]. Der Vorteil in den Domänen „körperliches Wohlbefinden", „Vitalität", „Rollenfunktion", „Therapiebelastung" und „subjektive Gesundheitseinschätzung" des CFQ-R wurde vom G-BA als relevanter Effekt eingestuft und zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren herangezogen [75].

Unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kommt es zu einer Verbesserung der Lebensqualität für Patienten mit hF508del-Mutation. In der Gesamtschau der Ergebnisse der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** ist ein **beträchtlicher Zusatznutzen** festzustellen.

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Es trat im Studienverlauf der Studie VX18-445-106 (Anwendungsgebiet B) sowie während der Verlängerungsphase (Studie VX19-445-107) kein Todesfall auf. Ebenso kam es bei den Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Studienverlauf der Studie VX18-445-109 zu keinem Todesfall [46, 47].

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

[45] Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene wurden gemeinsam ausgewertet.

werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Zielpopulation der CF-Patienten zeigen.

Eine Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Zulassungsstudie VX18-445-106, im Dossier in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt) und den zVT Lumacaftor/Ivacaftor (Studie VX14-809-109) bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Studie VX16-661-115) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten (aus dem Datenregister des UK CF Registry [76]) beruht, zeigt, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Die Überlebensvorteile erweisen sich als umso ausgeprägter, je früher mit der Behandlung begonnen wird [77].

Für Patienten mit einem Beginn ihrer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr ergibt das Modell im Vergleich zu den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen geschätzten Zugewinn von durchschnittlich 14,0 Lebensjahren (lebenslange Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100%) bzw. von durchschnittlich 14,2 Lebensjahren (lebenslange Behandlung und eine Therapiepersistenz von 99,89%).

Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr von durchschnittlich mindestens 14 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 den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lediglich 48,2 bzw. 52,2 Jahre beträgt [77]. 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

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von UE zeigten sich im Rahmen der Studie VX18-445-106 keine Auffälligkeiten. Es traten keine SUE oder UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Lediglich ein Patient wies ein schweres UE (Grad 3 oder 4) auf. Auch während einer weiteren 24-wöchigen Behandlung (Verlängerungsstudie VX19-445-107) zeigte sich, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt eine statistisch signifikant geringere Anzahl an Patienten mit UE unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (RR 0,9 ([95%-KI]: [0,8; 1,0]).

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit SUE zeigte sich kein Unterschied (RR 0,4 ([95%-KI]: [0,1; 1,4])). In der Studie VX19-445-116 wies ein Patient ein UE auf, das zum Abbruch der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) führte. Im Placebo-Arm traten hingegen keine UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Aufgrund des nicht berechenbaren RR in Studie VX19-445-116 für das Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde zwischen der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT

In der Studie VX18-445-106 traten am häufigsten die UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (72,4%) auf, wobei das häufigste PT Husten (51,7%) war. Auch Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten häufig auf (55,2%) sowie UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (48,3%).

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

Bei der Detailanalyse aller UE nach SOC und PT für die Studie VX18-445-106 sowie deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 ergaben sich keine Auffälligkeiten. Vielmehr unterstreichen die Daten die Wichtigkeit einer frühen Intervention mit einem CFTR-Modulator im Kindesalter. So traten bei CFTR-Modulator vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die nicht mit einem CFTR-Modulator vorbehandelt waren, seltener UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (50% vs. 93,3%) sowie der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (28,6% vs. 66,7%) auf. Auch das PT Husten kam bei den vorbehandelten Patienten deutlich seltener vor (28,6% vs. 73,3%).

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der Anzahl an Patienten mit infektiösen pulmonalen Exazerbationen der zystischen Fibrose (RR 0,1 ([95%-KI]: [0,0; 0,4])).

Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse

Während der Studie VX18-445-106 wiesen 17,2% der Patienten erhöhte Transaminasewerte auf. Kein Ereignis war schwerwiegend oder schwer. Einen Hautausschlag wiesen 27,6% der Patienten auf; auch hier war kein Ereignis schwerwiegend oder schwer. Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose traten nicht auf. Unter der 24-wöchigen Verlängerung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Verlängerungsstudie VX19-445-107) verringerte sich die Ereigniszahl der erhöhten Transaminase (7,8%) sowie der Hautausschläge (3,1%); auch hier war kein Ereignis schwerwiegend oder schwer. In der Verlängerungsstudie wies ein Patient den 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.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor basierend auf der Studie VX19-445-116 zeigt für die Anzahl an Patienten mit erhöhten Transaminasewerten keinen Unterschied (RR 2,1 ([95%-KI]: [0,4; 10,0])).

Auch ergeben sich insgesamt bei der Sicherheit/Verträglichkeit bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation keine auffälligen Abweichungen zu den Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation. Für Patienten ab 12 Jahren konnte gezeigt werden, dass ein sehr gutes Sicherheitsprofil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorliegt [45-47]. Im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) konnte unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine stärkere Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden, die sich in einer deutlichen Reduktion der PT infektiöse Exazerbation der zystischen Fibrose und Husten äußerte [46, 47].

Fazit zur Sicherheit/Verträglichkeit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist insgesamt eine sehr gut verträgliche Therapie. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit** ist in der Gesamtschau jedoch **nicht belegt**.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Der progrediente, generell sehr schwere Krankheitsverlauf der CF-Patienten mit hF508del-Mutation ist bekannt. Ein frühestmöglicher Behandlungsbeginn mit einem CFTR-Modulator, der den zugrundeliegenden Defekt adressiert, hat den größtmöglichen Behandlungseffekt (im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn) über die gesamte Lebensdauer der Patienten. Die Daten der Studie VX18-445-106, ergänzt durch die Daten der Verlängerungsstudie Studie VX19-445-107 sowie der indirekten Vergleiche zeigen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation positive, patientenrelevante Effekte hat. Die Daten der 6 bis 11-jährigen Patienten mit hF508del-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. Von klinischen Experten wird die Tripel-Therapie als der neue Standard in der CF-Therapie erachtet. [78]. Für Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation hat der G-BA Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen [7, 19]. Auf Basis der dargelegten Übertragbarkeit der Evidenz dieser Altersgruppe auf die nun 6 bis 11-jährigen Patienten gilt dieser Zusatznutzen auch für die jüngere Patientengruppe und wird von weiterer Evidenz gestützt. Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte in der Gesamtschau aller verfügbaren Daten einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (absolute Verbesserung der Lungenfunktion, absolute Verbesserung [BMI, BMI

z-Score, Körpergewicht z-Score] bzw. Stabilisierung [Körpergrößen z-Score] von Wachstumsparametern, Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, niedrige Rate an pulmonalen Exazerbationen sowie Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R) und einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil vor. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit nicht belegt. Daten einer Modellierung, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten mit hF508del-Mutation beruht, veranschaulichen eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gesteigert werden kann (geschätzter Zugewinn von 14,0 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100% bzw. von 14,2 Lebensjahren bei einer lebenslangen Behandlung und einer Therapiepersistenz von 99,89%).

Summarisch ergibt sich in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet B** ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** 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 4-140: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit hF508del-Mutation	
Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen 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.

Der als ergänzende Evidenz dargestellte adjustierte mutationsübergreifende indirekte Vergleich mit der Studie VX19-445-116 wird in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. In die Studie VX19-445-116 wurden ausschließlich Patienten mit F508del/MF-Mutation eingeschlossen, so dass es sich bei dieser Studie nicht um eine RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt. Dennoch können die Ergebnisse der Patienten mit F508del/MF-Mutation für eine konservative Schätzung der Effekte in der Population der Patienten mit hF508del-Mutation verwendet werden.

Zudem werden in Abschnitt 4.3.2.3 als ergänzende Evidenz indirekte Vergleiche basierend auf der Studie VX18-445-106 dargestellt. Da es sich bei der Studie VX18-445-106 um eine einarmige Studie handelt, waren keine adjustierten indirekten Vergleiche über Brückenkomparatoren durchführbar. Die durchgeführten indirekten Vergleiche basieren auf individuellen Patientendaten aus einarmigen Studien bzw. auf einzelnen Studienarmen aus RCT.

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 homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegt eine einarmige Studie (VX18-445-106) vor. Die Studie VX18-445-106 bildet die zentrale Datenbasis für die Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Diese Studie bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und wird daher für die Nutzenbewertung 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. Für die Bewertung des Zusatznutzen werden außerdem die Ergebnisse von indirekten Vergleichen herangezogen sowie die vorliegende Evidenz zu Patienten ab 12 Jahren.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[46], Molenberghs 2010[47]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[48]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[49]) 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:

[46] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[47] 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.
[48] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[49] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– 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.

FEV_1 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 [164]. 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 4-34; [165]).

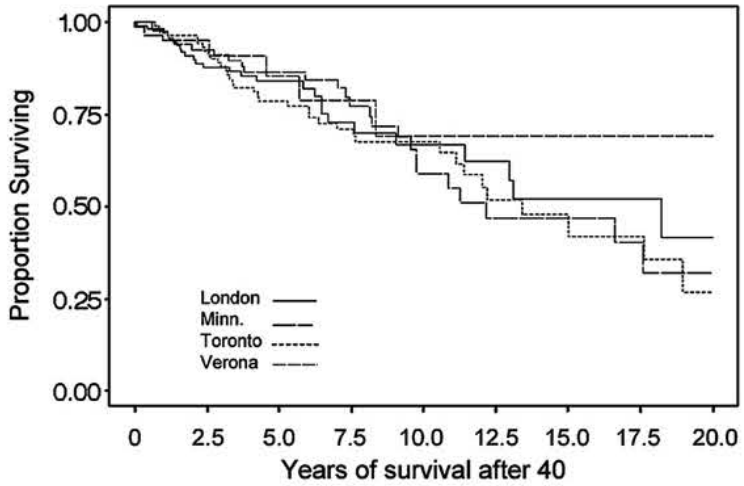


Abbildung 4-34: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten >40 Jahre
Quelle: [165]

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 [166]. Das ist aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, praktisch nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des FEV_1 als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben mit höchster Evidenz (Evidenzgrad A) etabliert [79]. Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen [167]. Ebenso wird FEV_1 in internationalen Health Technology Assessment-Berichten gemäß einer Untersuchung von Surrogatendpunkten durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Surrogatendpunkt zur Erhebung des Schweregrads pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen herangezogen [168]. Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV_1 im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert (FEV_1%) [79].

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde FEV_1 als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert [169]. Abbildung 4-35 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten Ein- und Zweijahresmortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV_1%.

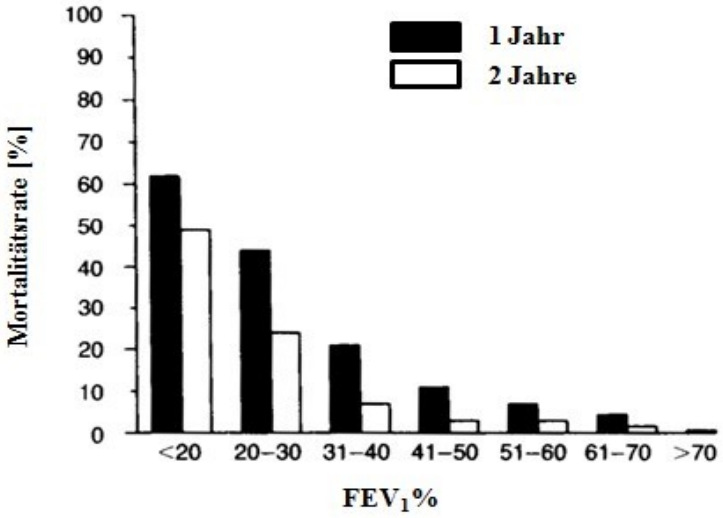


Abbildung 4-35: Ein- und Zweijahresmortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV_1%
Quelle: [169]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV_1% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV_1% betrug in dieser Studie 2,0 ([95%-KI]: [1,9-2,2], p<0,001). Bei einem FEV_1 <30% des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden zwei Jahren vorhergesagt [169]. 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 FEV_1% [170]. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV_1%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,8.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV_1 als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV_1% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte [171].

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 FEV_1(%) verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität [102]. Das HR für die Mortalität in dieser Studie betrug 0,96 für eine Zunahme von 1% des FEV_1% [102]. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV_1%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,5. Weitere

Untersuchungen zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV_1% und der Mortalität [172, 173].

Die allgemeine Akzeptanz des FEV_1 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 FEV_1 als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität darstellt [79]. 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 FEV_1 als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen [95].

4.6 Referenzliste

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

1. European Medicines Agency (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). 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]
8. 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]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-257 – Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. 2020.
10. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Orkambi® 100 mg/125 mg/200 mg/125 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
11. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Symkevi® 50 mg/75 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
12. 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]
13. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet (London, England). 2016;388(10059):2519–31.
14. 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.
15. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1940-8.
16. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-19.
17. 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):683-91.
18. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation: Kaftrio (Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor) - Procedure No. xy. 2021.
19. 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]

20. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 09.12.2021]
21. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV), Justiz Bf. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf. [Zugriff am: 09.06.2021]
22. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 B. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Kaftrio). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3963/2020-08-26_Modul4B_IVA-TEZ-ELX.pdf. [Zugriff am: 09.06.2021]
23. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 B. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Ivacaftor). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3981/2020-08-26_Modul4B_IVA.pdf. [Zugriff am: 02.12.2021]
24. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.5 Clinical Overview: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis. 2021.
25. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8:50-9.
26. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw K-T, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1968;279(2):65-9.
27. Tizzano EF, Chitayat D, Buchwald M. Cell-specific localization of CFTR mRNA shows developmentally regulated expression in human fetal tissues. Hum Mol Genet. 1993;2(3):219-24.
28. Tizzano EF, O'Brodovich H, Chitayat D, Benichou J-C, Buchwald M. Regional expression of CFTR in developing human respiratory tissues. Am J Respir Cell Mol Biol. 1994;10(4):355-62.
29. Dörk T, Stuhrmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K, (Hrsg.). Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)2000. S. 173-94.
30. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2013;1(2):148-57.
31. 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.
32. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. Thorax. 2012;67(6):509-16.

33. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. Respirology. 2014;19(6):792-9.
34. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsching E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(8):956-65.
35. Sly PD, Brennan S, Gangell C, De Klerk N, Murray C, Mott LS, et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. Am J Respir Crit Care Med 2009;180(2):146 - 52.
36. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. J Pediatr. 2009;155(5):623-8 e1.
37. 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.
38. 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.
39. 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]
40. 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]
41. 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]
42. 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.
43. 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 ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-605_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]

44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, homozygot (AWG B). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3965/2020-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot (AWG B). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4153/2021-02-18_Amendment-G-BA_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
46. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Nachreichung zu Modul 4 B vom 26.08.2020 aufgrund neuer Evidenz: Modul 4 B. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2020.
47. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) -Kaftrio® - Anwendungsgebiet B (homozygot bzgl. F508del-Mutation). 2020.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation 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. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6558/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_ZD.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
49. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozlowska 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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]
53. 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]

54. 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]
55. 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.
56. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt HG, Smaczny C. S1-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pakreasinsuffizienz. 2011.
57. 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.
58. 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.
59. 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]
60. 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]
61. 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]
62. 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]
63. 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]

64. 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]
65. 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]
66. 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]
67. Nährlich L, Stuhrmann-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.
68. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013;22(129):205-16.
69. 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.
70. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.
71. 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.
72. 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.
73. 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]

74. 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]
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4710/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]
76. Cystic Fibrosis Trust. UK CF Registry Annual Data Report 2008. 2009.
77. 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.
78. 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]
79. 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]
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Husemann K, Kohlhäufl M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. Der Pneumologe. 2015;12(6):490-9.
84. 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.
85. 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.
86. 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.

87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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]
100. 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]
101. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Rutten-van Mölken M. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;5:435-44.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):378-86.
106. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 1998;4(6):326-31.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.

116. 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.
117. 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.
118. 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]
119. 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.
120. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 06.10.2021]
121. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med. 2018;379(17):1612-20.
122. Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. Q J Med. 2009;102(11):793-8.
123. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2003;361(9370):1671-6.
124. Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. Genet Med. 2016;18(4):333-40.
125. Leung GJ, Cho TJ, Kovesi T, Hamid JS, Radhakrishnan D. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. J Cyst Fibros. 2019.
126. Wells G, Sultan S, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009.
127. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2017;5(7):557-67.
128. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11years with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2019;18(5):708-13.
129. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(7):912-20.

130. 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]
131. 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]
132. 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]
133. 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]
134. 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]
135. 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]
136. 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]
137. ClinicalTrials.gov. NCT02514473 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2017. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473. [Zugriff am: 09.12.2021]
138. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT02514473 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2017. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514473. [Zugriff am: 09.12.2021]
139. E. U. Clinical Trials Register (EU-CTR). 2015-000543-16 - Titel: A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib [...]. 2015. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16. [Zugriff am: 09.12.2021]
140. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2015-000543-16-GB - Titel: A study in children aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis to assess the

efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000543-16-GB. [Zugriff am: 09.12.2021]

141. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2283/2018-01-30_Modul4A_Lumacaftor-Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 23.08.2021]
142. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2943/2019-02-08_Modul4A_Lumacaftor-Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 01.12.2021]
143. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A18-08. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2284/2018-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lumacaftor-Ivacaftor-D-339.pdf. [Zugriff am: 01.12.2021]
144. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Addendum zum Auftrag A18-08. Addendum. Auftrag: A18-39. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2411/2018-07-10_Addendum_Lumacaftor-Ivacaftor_nAWG_D-339.pdf. [Zugriff am: 01.12.2021]
145. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A19-13. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2961/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lumacaftor-lvacaftor_nAWG_D-432.pdf. [Zugriff am: 01.12.2021]
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Anwendungsgebiet A - VX19-445-116. 2021.
150. Vertex Pharmaceuticals Inc. Study 116 Indirect Treatment Comparison. Results: ELX/TEZ/IVA vs. LUM/IVA (Data on File), 08 September 2021.
151. 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]
152. 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]
153. 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]
154. Vertex Pharmaceuticals Inc. Study 106 Indirect Treatment Comparison Results: ELX/TEZ/IVA vs. LUM/IVA (Data on File), 24 June 2021.
155. Vertex Pharmaceuticals Inc. Study 106 Indirect Treatment Comparisons. Adhoc Tables (Data on File). 16. September 2021.
156. ClinicalTrials.gov. NCT01897233 - Title: Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2021. (24.08.2021). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897233. [Zugriff am: 07.12.2021]
157. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten von 6-11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4184/2020-11-30_Modul4A_Tezacaftor-Ivacaftor_6-11.pdf. [Zugriff am: 23.08.2021]
158. Vertex Pharmaceuticals Inc. Study 106 Indirect Treatment Comparison Results: ELX/TEZ/IVA vs. TEZ/IVA (Data on File), 24 June 2021.
159. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2019;18(5):708-13.
160. ClinicalTrials.gov. NCT02953314 - Title: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF). 2021. (24.08.2021). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953314. [Zugriff am: 07.12.2021]
161. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Anwendungsgebiet B - VX18-445-106. 2021.
162. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-74.
163. 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]

164. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. Pediatr Res. 1997;41(2):161-5.
165. 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.
166. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.
167. Vogelmeier C, Buhl R, Criee CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft fur Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie. 2007;61(5):e1-40. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft fur Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).
168. 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]
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.

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[50]] – 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

[50] 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 Novenver 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.

Für die Suche nach RCT für den mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich wurden folgende Suchstrategien eingesetzt:

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2021 November 12;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1947 to 2021 November 12	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [174]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	exp Symkevi/ or exp Symdeko/ or Symkevi/ or Symdeko/ or exp tezacaftor plus ivacaftor/	300
2.	(Symkevi* or Symdeko*).mp.	96
3.	1 or 2	313
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.	9 and 14	813
16.	3 or 15	822
17.	Exp Orkambi/	870
18.	Orkambi*.mp	345
19.	17 or 18	920

20.	Exp Lumacaftor/	1123
21.	Lumacaftor*.mp	1868
22.	(VX-809 or VX 809 or VX809).mp	741
23.	936727-05-8.rn	950
24.	20 or 21 or 22 or 23	1947
25.	9 and 24	1608
26.	19 or 25	1628
27.	exp Cystic Fibrosis/	80356
28.	(cystic adj2 fibrosis).mp.	94595
29.	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3610
30.	mucovisc#dosis.mp.	1918
31.	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	2032
32.	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	50
33.	27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	98293
34.	16 and 33	718
35.	26 and 33	1459
36.	34 or 35	1771
37.	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2013456
38.	36 and 37	268

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 12, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [174]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	(Symkevi* or Symdeko*).mp.	5
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.	6 and 10	217
12.	1 or 11	217
13.	Orkambi*.mp.	65
14.	Lumacaftor*.mp.	463
15.	(VX-809 or VX 809 or VX809).mp.	166
16.	936727-05-8.mp.	1
17.	14 or 15 or 16	528
18.	6 and 17	396
19.	13 or 18	407
20.	exp Cystic Fibrosis/	37348
21.	(cystic adj2 fibrosis).mp.	54249
22.	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3841
23.	mucovisc#dosis.mp.	1438
24.	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1655
25.	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	25
26.	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	58801
27.	12 and 26	201
28.	19 and 26	395
29.	27 or 28	506
30.	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1030622
31.	29 and 30	54

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2021;
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.11.2021
Zeitsegment	October 2021
Suchfilter	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	(Symkevi* or Symdeko*).mp.	5
2.	Ivacaftor*.mp.	458
3.	Kalydeco*.mp.	49
4.	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	100
5.	873054-44-5.mp.	39
6.	2 or 3 or 4 or 5	489
7.	Tezacaftor*.mp.	114
8.	(VX-661 or VX 661 or VX661).mp.	50
9.	1152311-62-0.mp.	16
10	7 or 8 or 9	134
11	6 and 10	134
12	1 or 11	135
13	Orkambi*.mp.	27
14	Lumacaftor*.mp.	145
15	(VX-809 or VX 809 or VX809).mp.	27
16	936727-05-8.mp.	7
17	14 or 15 or 16	155
18	6 and 17	148
19	13 or 18	157
20	exp Cystic Fibrosis/	1773
21	(cystic adj2 fibrosis).mp.	6009
22	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	124
23	mucovisc#dosis.mp.	40
24	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	112
25	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	6160
27	12 and 26	115
28	19 and 26	131
29	27 or 28	234

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.

Für die Suche nach RCT für den mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich wurden folgende Suchstrategien eingesetzt:

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.11.2021
Suchstrategie	Suche 1: orkambi OR ((lumacaftor OR VX-809 OR VX809 OR "VX 809") AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)) [Other Terms] Suche 2: symkevi OR symdeko OR ((tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)) [Other Terms]
Treffer	**Treffer Suche 1: 60** **Treffer Suche 2: 75** **Treffer gesamt: 135** **Treffer dedupliziert: 123**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.11.2021
Suchstrategie	Suche 1: orkambi [Search Term] Suche 2: (ivacaftor OR kalydeco OR VX770 OR "VX 770" OR VX-770) AND (lumacaftor OR VX809 OR "VX 809" OR VX-809) [Search Term] Suche 3: symkevi OR symdeko [Search Term] Suche 4: :(tezacaftor OR "VX 661" OR VX661 OR VX-661) AND (ivacaftor OR kalydeco OR "VX 770" OR VX770 OR VX-770) [Search Term]
Treffer	**Treffer Suche 1: 15** **Treffer Suche 2: 25** **Treffer Suche 3: 8** **Treffer Suche 4: 41** **Treffer gesamt: 89** **Treffer dedupliziert: 66**

Studienregister	WHO – ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	15.11.2021
Suchstrategie	Suche 1: orkambi Suche 2: ivacaftor AND lumacaftor OR ivacaftor AND VX-809 OR ivacaftor AND VX809 OR ivacaftor AND 936727-05-8 Suche 3: lumacaftor AND VX-770 OR lumacaftor AND VX770 OR lumacaftor AND 873054-44-5 OR lumacaftor AND kalydeco Suche 4: symkevi OR symdeko Suche 5: ivacaftor AND tezacaftor OR ivacaftor AND VX-661 OR ivacaftor AND VX661 OR ivacaftor AND 1152311-62-0 Suche 6: tezacaftor AND VX-770 OR tezacaftor AND VX770 OR tezacaftor AND 873054-44-5 OR tezacaftor AND kalydeco [Search Term]
Treffer	**Treffer Suche 1: 26** **Treffer Suche 2: 52** **Treffer Suche 3: 18** **Treffer Suche 4: 10** **Treffer Suche 5: 72** **Treffer Suche 6: 33** **Treffer gesamt: 211** **Treffer dedupliziert: 134**

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)	Bermingham 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.; Nouraie 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.; Tummler 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

Für die Suche nach nicht randomisierten Studien wurden folgende Publikationen ausgeschlossen:

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)	Bermingham 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.; Nouraie 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

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
(12)	Pallenberg S.T.; Junge S.; Ringshausen F.C.; Sauer-Heilborn A.; Hansen G.; Dittrich A.M.; Tummler 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 (no pagination)	A1 Population

Für die Suche nach RCT für den mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich wurden folgende Publikationen ausgeschlossen:

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
(1)	Anonymous. 2017. Corrections: efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial (The Lancet Respiratory Medicine (2017) 5(7) (557-567) (S2213260017302151)(10.1016/S2213-2600(17)30215-1)). The lancet respiratory medicine. 5(8):e28	A8 Publikationstyp
(2)	Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. 2017. Lumacaftor/Ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR. American journal of respiratory and critical care medicine, 195(7):912-920	A5 Studientyp
(3)	Ratjen F, Tian S, Marigowda G, Hug C, Huang X, Stanojevic S, et al. 2017. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in patients (pts) aged 6-11 years (yrs) with cystic fibrosis (CF) homozygous for F508del-CFTR: a randomized placebo (PBO)-controlled phase 3 trial. Journal of cystic fibrosis. Vol.16 Suppl 1, pp.S24	A8 Publikationstyp

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

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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
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	A1 Population
(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	Ausschluss-grund
		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	A1 Population
(17)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817	A1 Population
(18)	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
(19)	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
(20)	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
(21)	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
(22)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(23)	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	A1 Population
(24)	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
(25)	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
(26)	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
(27)	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
(28)	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
(29)	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
(30)	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
(31)	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
(32)	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
(33)	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
(34)	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
(35)	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
(36)	NCT04970225	Cystic Fibrosis Blood Neutrophils. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(37)	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
(38)	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
(39)	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
(40)	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			
(41)	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
(42)	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
(43)	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
(44)	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
(45)	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	A1 Population
(46)	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	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		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	
(47)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A1 Population
(48)	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
(49)	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
(50)	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	A1 Population
(51)	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
(52)	2019-003554-86	A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous fo [...]. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A1 Population
(53)	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	A1 Population
(54)	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:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002251-38	
(55)	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
(56)	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
(57)	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
(58)	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
(59)	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
(60)	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			
(61)	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
(62)	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
(63)	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:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL	
(64)	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
(65)	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
(66)	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
(67)	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
(68)	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
(69)	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	A1 Population
(70)	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 Population
(71)	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
(72)	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	A1 Population
(73)	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	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(74)	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
(75)	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
(76)	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
(77)	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
(78)	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
(79)	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
(80)	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
(81)	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
(82)	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
(83)	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
(84)	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:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779	
(85)	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
(86)	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
(87)	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
(88)	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
(89)	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	A1 Population
(90)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817	A1 Population
(91)	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
(92)	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
(93)	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
(94)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(95)	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
(96)	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
(97)	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
(98)	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
(99)	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
(100)	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
(101)	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

Für die Suche nach nicht randomisierten Studien wurden folgende Studien ausgeschlossen:

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
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)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(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)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817	A5 Studientyp
(16)	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
(17)	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
(18)	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
(19)	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
(20)	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
(21)	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	A1 Population
(22)	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
(23)	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
(24)	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
(25)	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
(26)	NCT04684823	The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684823	
(27)	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
(28)	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
(29)	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
(30)	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
(31)	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
(32)	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
(33)	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
(34)	NCT04970225	Cystic Fibrosis Blood Neutrophils. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225	A1 Population
(35)	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
(36)	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
(37)	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
(38)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
(39)	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
(40)	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
(41)	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
(42)	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
(43)	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
(44)	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
(45)	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
(46)	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
(47)	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		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	
(48)	2019-003554-86	A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous fo [...]. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A1 Population
(49)	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	A1 Population
(50)	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
(51)	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
(52)	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
(53)	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
(54)	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
(55)	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:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31	
(56)	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			
(57)	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
(58)	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
(59)	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
(60)	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
(61)	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
(62)	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
(63)	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
(64)	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
(65)	EUCTR2019-003455-11-DE	Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE	
(66)	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
(67)	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
(68)	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	A1 Population
(69)	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
(70)	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
(71)	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
(72)	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
(73)	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
(74)	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
(75)	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:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	
(76)	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
(77)	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
(78)	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
(79)	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
(80)	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
(81)	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
(82)	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
(83)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817	A5 Studientyp
(84)	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
(85)	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	Ausschluss-grund
(86)	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
(87)	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
(88)	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
(89)	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
(90)	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
(91)	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
(92)	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
(93)	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
(94)	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

Für die Suche nach RCT für den mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich wurden folgende Studien ausgeschlossen:

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00966602	Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602	A1 Population
(2)	NCT01216046	Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046	A1 Population
(3)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211	A1 Population
(4)	NCT01531673	Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673	A1 Population
(5)	NCT01768663	A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663	A1 Population
(6)	NCT01807923	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923	A1 Population
(7)	NCT01807949	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949	A1 Population
(8)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393	A1 Population
(9)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233	A5 Studientyp
(10)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105	A1 Population
(11)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTC Interval Study in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415	A1 Population
(12)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839	
(13)	NCT02015507	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507	A1 Population
(14)	NCT02070744	Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744	A1 Population
(15)	NCT02170025	Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025	A1 Population
(16)	NCT02275936	Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936	A1 Population
(17)	NCT02310789	(Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789	A1 Population
(18)	NCT02347657	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657	A1 Population
(19)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219	A1 Population
(20)	NCT02392234	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234	A1 Population
(21)	NCT02412111	A Phase 3 Study of Tezacaftor (VX-661) in Combination With Ivacaftor (VX-770) in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis (CF), Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111	A1 Population
(22)	NCT02477319	A Two-Part Multicenter Prospective Longitudinal Study of CFTR-dependent Disease Profiling in Cystic Fibrosis (PROSPECT). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477319	A1 Population
(23)	NCT02508207	A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207	
(24)	NCT02516410	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410	A1 Population
(25)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451	A5 Studientyp
(26)	NCT02565914	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914	A1 Population
(27)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236	A1 Population
(28)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027	A1 Population
(29)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109	A1 Population
(30)	NCT02718495	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495	A1 Population
(31)	NCT02730208	A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208	A1 Population
(32)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132	A1 Population
(33)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415	A5 Studientyp
(34)	NCT02821130	Orkambi Exercise Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130	A1 Population
(35)	NCT02823470	A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(36)	NCT02848560	Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848560	A5 Studientyp
(37)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843	A1 Population
(38)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366	A1 Population
(39)	NCT02951182	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182	A1 Population
(40)	NCT02951195	A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195	A1 Population
(41)	NCT02953314	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314	A5 Studientyp
(42)	NCT02965326	Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326	A5 Studientyp
(43)	NCT03029455	A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455	A1 Population
(44)	NCT03061331	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331	A1 Population
(45)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395	A5 Studientyp
(46)	NCT03140527	Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527	A1 Population
(47)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(48)	NCT03224351	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351	A1 Population
(49)	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
(50)	NCT03278314	Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314	A1 Population
(51)	NCT03338595	Longitudinal Assessment of Exercise Capacity and Vascular Function in Patients With CF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338595	A5 Studientyp
(52)	NCT03357562	MR Imaging of Lung in the Follow-up Assessment of Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357562	A5 Studientyp
(53)	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793	A1 Population
(54)	NCT03447249	A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249	A1 Population
(55)	NCT03447262	A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262	A1 Population
(56)	NCT03460990	A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990	A1 Population
(57)	NCT03474042	GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474042	A1 Population
(58)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475381	A1 Population
(59)	NCT03486236	A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236	A1 Population
(60)	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506061	A1 Population
(61)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512119	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(62)	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
(63)	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
(64)	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
(65)	NCT03537651	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651	A5 Studientyp
(66)	NCT03559062	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062	A6 Studiendauer
(67)	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
(68)	NCT03587961	Personalized Theratyping Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961	A5 Studientyp
(69)	NCT03591094	Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094	A1 Population
(70)	NCT03601637	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601637	A1 Population
(71)	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
(72)	NCT03625466	A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466	A1 Population
(73)	NCT03633526	Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526	A2 Intervention
(74)	NCT03659214	Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659214	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(75)	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
(76)	NCT03768089	Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768089	A1 Population
(77)	NCT03795363	Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795363	A1 Population
(78)	NCT03859531	Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859531	A1 Population
(79)	NCT03894657	Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894657	A5 Studientyp
(80)	NCT03912233	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912233	A1 Population
(81)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956589	A1 Population
(82)	NCT04006873	Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006873	A1 Population
(83)	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
(84)	NCT04038710	Clinical Outcomes of Triple Combination Therapy in Severe Cystic Fibrosis Disease.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038710	A1 Population
(85)	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
(86)	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
(87)	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
(88)	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
(89)	NCT04058366	Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058366	
(90)	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
(91)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138589	A5 Studientyp
(92)	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
(93)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF).. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215796	A1 Population
(94)	NCT04235140	Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235140	A1 Population
(95)	NCT04254705	Organoid Study R334W. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254705	A1 Population
(96)	NCT04301856	Response to CFTR Modulators in CF Patients Under 18 Years. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301856	A5 Studientyp
(97)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817	A2 Intervention
(98)	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
(99)	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
(100)	NCT04415268	Combined Effect of CFTR Protein Modulator Drugs and Exercise in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04415268	A5 Studientyp
(101)	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
(102)	NCT04530383	Effects of Metformin on Airway Ion Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis-related Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2021.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		[Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530383	
(103)	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
(104)	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	A2 Intervention
(105)	NCT04581408	Mutation-specific Therapy for the Long QT Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581408	A1 Population
(106)	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
(107)	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
(108)	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
(109)	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
(110)	NCT04623879	Real Life Evaluation of the Multi-organ Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on F508del Homozygous Cystic Fibrosis Patients.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04623879	A1 Population
(111)	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
(112)	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	A2 Intervention
(113)	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
(114)	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
(115)	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
(116)	NCT04923464	A Decentralized Study to Evaluate Physical Activity and Cough Frequency Using Wearable Technology in Cystic Fibrosis.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923464	
(117)	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
(118)	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
(119)	NCT04970225	Cystic Fibrosis Blood Neutrophils. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970225	A1 Population
(120)	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
(121)	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
(122)	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			
(123)	2010-020413-90	A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90	A1 Population
(124)	2011-003821-93	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subject [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93	A1 Population
(125)	2012-003989-40	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40	A1 Population
(126)	2012-003990-24	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit [...]. EU Clinical Trials Register. 0000.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		[Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24	
(127)	2013-000604-41	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41	A1 Population
(128)	2013-004595-35	Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	A1 Population
(129)	2014-004787-37	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37	A1 Population
(130)	2014-004788-18	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Olde [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18	A1 Population
(131)	2014-004827-29	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29	A1 Population
(132)	2014-004837-13	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13	A1 Population
(133)	2014-004838-25	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25	A1 Population
(134)	2015-001644-11	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000.	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		[Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11	
(135)	2015-002192-23	A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23	A1 Population
(136)	2015-002677-38	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38	A1 Population
(137)	2015-004841-13	A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13	A1 Population
(138)	2016-000066-34	A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older Wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34	A1 Population
(139)	2016-000454-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36	A1 Population
(140)	2016-001004-33	A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for t [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001004-33	A1 Population
(141)	2016-001214-24	A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24	A1 Population
(142)	2016-001585-29	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29	
(143)	2016-003585-11	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11	A1 Population
(144)	2016-004479-35	A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35	A6 Studiendauer
(145)	2016-004996-33	A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33	A1 Population
(146)	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18	A1 Population
(147)	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11	A1 Population
(148)	2017-001078-41	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41	A5 Studientyp
(149)	2017-001164-38	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001164-38	A5 Studientyp
(150)	2017-001309-34	A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34	
(151)	2017-002181-42	A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42	A1 Population
(152)	2017-002968-40	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Olde [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40	A5 Studientyp
(153)	2017-003761-99	An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjec [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99	A1 Population
(154)	2017-004132-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004132-11	A1 Population
(155)	2017-004133-82	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation ([...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004133-82	A1 Population
(156)	2017-004134-29	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004134-29	A1 Population
(157)	2017-004794-13	A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004794-13	A1 Population
(158)	2018-000126-55	A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(159)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28	A1 Population
(160)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89	A1 Population
(161)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11	A1 Population
(162)	2018-001573-24	Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Ph [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001573-24	A1 Population
(163)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38	A5 Studientyp
(164)	2018-001711-67	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-659/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001711-67	A5 Studientyp
(165)	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18	A1 Population
(166)	2018-002624-16	Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi®. Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002624-16	A1 Population
(167)	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	Ausschluss-grund
		Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76	
(168)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38	A1 Population
(169)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37	A1 Population
(170)	2019-001314-41	Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001314-41	A1 Population
(171)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31	A1 Population
(172)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11	A5 Studientyp
(173)	2019-002189-11	A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects Aged 12 Years and Older With Cyst [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002189-11	A1 Population
(174)	2019-002254-23	A Phase 1, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect, and Dose Proportionality of a Granule Formulation of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Healt [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002254-23	A1 Population
(175)	2019-003112-31	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F50 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003112-31	
(176)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11	A1 Population
(177)	2019-003554-86	A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous fo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86	A1 Population
(178)	2020-000250-94	Mutation-specific therapy for the long QT syndrome. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000250-94	A1 Population
(179)	2020-000689-40	A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Granule Formulation of Tezacaftor and Ivacaftor Compared to a Fixed-dose Combination Tablet in Healt [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000689-40	A1 Population
(180)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42	A1 Population
(181)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002251-38	A1 Population
(182)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44	A1 Population
(183)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004885-21	A1 Population
(184)	2020-005224-12	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005224-12	
(185)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85	A1 Population
(186)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31	A1 Population
(187)	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. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001628-16	A1 Population
ICTRP			
(188)	ACTRN12619000411145	The OBSERVE Cystic Fibrosis (CF) Study, to assess the effect of orkambi on people with CF in Australia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000411145	A5 Studientyp
(189)	ACTRN12619000708156	Observation effect of Ivacaftor/lumacaftor on lung function and exercise tolerance in subjects with Cystic Fibrosis and severe lung disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000708156	A1 Population
(190)	ACTRN12619001347156	Orkambi in Patients with Cystic Fibrosis and Severe Liver Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001347156	A5 Studientyp
(191)	DRKS00022267	OrkambiKIDS: Impact of CFTR-modulation with Lumacftor/Ivacaftor on the intestinal and respiratory microbiome and microbial metabolites in children aged 2 to 12 with cystic fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022267	A5 Studientyp
(192)	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	A5 Studientyp
(193)	EUCTR2010-020413-90-BE	Study of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Patients	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020413-90-BE	
(194)	EUCTR2011-003821-93-DE	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003821-93-DE	A1 Population
(195)	EUCTR2012-003989-40-SE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003989-40-SE	A1 Population
(196)	EUCTR2012-003990-24-DE	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-DE	A1 Population
(197)	EUCTR2012-003990-24-GB	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003990-24-GB	A1 Population
(198)	EUCTR2013-000604-41-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary pulmonary disease) to assess the long-term efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000604-41-IT	A1 Population
(199)	EUCTR2014-004787-37-AT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004787-37-AT	A1 Population
(200)	EUCTR2014-004827-29-BE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-BE	A1 Population
(201)	EUCTR2014-004827-29-GB	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-GB	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(202)	EUCTR2014-004827-29-IE	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-IE	A1 Population
(203)	EUCTR2014-004827-29-IT	A study to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs in people with cystic fibrosis (a rare hereditary lung disease). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004827-29-IT	A1 Population
(204)	EUCTR2014-004838-25-IT	A study in people with Cystic Fibrosis (a rare hereditary lung disease) to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004838-25-IT	A1 Population
(205)	EUCTR2015-004841-13-FR	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004841-13-FR	A1 Population
(206)	EUCTR2016-000454-36-AT	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000454-36-AT	A1 Population
(207)	EUCTR2016-001585-29-NL	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001585-29-NL	A1 Population
(208)	EUCTR2016-003585-11-GB	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 drug in combination with other drugs in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003585-11-GB	A1 Population
(209)	EUCTR2016-004479-35-BE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-BE	A6 Studiendauer
(210)	EUCTR2016-004479-35-DE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-DE	A6 Studiendauer
(211)	EUCTR2016-004479-35-DK	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-DK	A6 Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(212)	EUCTR2016-004479-35-IE	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004479-35-IE	A6 Studiendauer
(213)	EUCTR2016-004996-33-ES	A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004996-33-ES	A1 Population
(214)	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
(215)	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
(216)	EUCTR2017-002181-42-DE	GLPG2737 on top of Orkambi in subjects with cystic fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002181-42-DE	A1 Population
(217)	EUCTR2017-002968-40-BE	A study lasting 96 weeks to assess a combined treatment called Tezacaftor and Ivacaftor in children aged 6 to 11 years who have Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002968-40-BE	A5 Studientyp
(218)	EUCTR2017-003761-99-DE	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003761-99-DE	A1 Population
(219)	EUCTR2018-000126-55-NL	A study to investigate the safety and the movement of the study drug VX-121 around the body in healthy people and patients with cystic fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000126-55-NL	A1 Population
(220)	EUCTR2018-001573-24-BE	Evaluation of the short-term effect of ORKAMBI on lung function in patients with cystic fibrosis who have two copies of the F508del mutation using functional respiratory imaging. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001573-24-BE	A1 Population
(221)	EUCTR2018-002496-18-DE	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002496-18-DE	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(222)	EUCTR2018-002624-16-FR	NA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002624-16-FR	A5 Studientyp
(223)	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
(224)	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
(225)	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
(226)	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
(227)	EUCTR2019-001314-41-NL	This study investigates the effect of switching from Orkambi treatment to Symkevi. In particuar we want to investigate the effect of the switch on the uptake, concentration in the blood an degradation of ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001314-41-NL	A1 Population
(228)	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
(229)	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
(230)	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 Population
(231)	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
(232)	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:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE	
(233)	EUCTR2020-000250-94-IT	Novel therapy for the Long QT Syndrome based on the mechanism of action of the disease-causing mutations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000250-94-IT	A1 Population
(234)	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	A1 Population
(235)	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
(236)	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
(237)	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
(238)	NCT01225211	Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225211	A1 Population
(239)	NCT01531673	Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01531673	A1 Population
(240)	NCT01768663	A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768663	A1 Population
(241)	NCT01807923	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807923	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(242)	NCT01807949	A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807949	A1 Population
(243)	NCT01888393	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888393	A1 Population
(244)	NCT01897233	Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897233	A5 Studientyp
(245)	NCT01899105	A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01899105	A1 Population
(246)	NCT01910415	Phase 1, QT/QTC Interval Study in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910415	A1 Population
(247)	NCT01931839	A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931839	A1 Population
(248)	NCT02015507	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015507	A1 Population
(249)	NCT02070744	Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070744	A1 Population
(250)	NCT02347657	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347657	A1 Population
(251)	NCT02390219	Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390219	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(252)	NCT02392234	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392234	A1 Population
(253)	NCT02508207	A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508207	A1 Population
(254)	NCT02516410	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516410	A1 Population
(255)	NCT02544451	Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544451	A5 Studientyp
(256)	NCT02565914	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565914	A1 Population
(257)	NCT02589236	Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589236	A1 Population
(258)	NCT02653027	Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653027	A1 Population
(259)	NCT02709109	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02709109	A1 Population
(260)	NCT02730208	A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730208	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(261)	NCT02797132	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02797132	A1 Population
(262)	NCT02807415	ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807415	A5 Studientyp
(263)	NCT02821130	Orkambi Exercise Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821130	A1 Population
(264)	NCT02823470	A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823470	A1 Population
(265)	NCT02848560	Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848560	A5 Studientyp
(266)	NCT02858843	The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858843	A1 Population
(267)	NCT02875366	A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis (CF), Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875366	A1 Population
(268)	NCT02951195	A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951195	A1 Population
(269)	NCT02953314	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953314	A1 Population
(270)	NCT03029455	A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029455	A1 Population
(271)	NCT03061331	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation. ICTRP. 2020.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		[Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061331	
(272)	NCT03125395	A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125395	A5 Studientyp
(273)	NCT03150719	A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150719	A1 Population
(274)	NCT03278314	Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278314	A1 Population
(275)	NCT03445793	: TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445793	A1 Population
(276)	NCT03447249	A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447249	A1 Population
(277)	NCT03447262	A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447262	A1 Population
(278)	NCT03460990	A Study of VX-659 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=NCT03460990	A1 Population
(279)	NCT03474042	GLPG2737 on Top of Orkambi in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474042	A1 Population
(280)	NCT03475381	Real-life Follow-up of Cystic Fibrosis Patients Treated With Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi*). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475381	A1 Population
(281)	NCT03486236	A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486236	
(282)	NCT03512119	Observational Study of Glucose Tolerance Abnormalities in Patient With Cystic Fibrosis Homozygous for Phe 508 Del CFTR Treated by Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512119	A1 Population
(283)	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
(284)	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
(285)	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
(286)	NCT03537651	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03537651	A5 Studientyp
(287)	NCT03559062	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559062	A6 Studiendauer
(288)	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565692	A5 Studientyp
(289)	NCT03587961	Personalized Theratyping Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03587961	A5 Studientyp
(290)	NCT03601637	Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601637	A1 Population
(291)	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101	
(292)	NCT03625466	A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625466	A1 Population
(293)	NCT03659214	Impact of the Introduction of ORKAMBI on Anxiety, Depression, Quality of Life and Adherence of Adolescents and Young Adults. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659214	A1 Population
(294)	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
(295)	NCT03795363	Orkambi Treatment in 2 to 5 Year Old Children With CF. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03795363	A1 Population
(296)	NCT03859531	Gastrointestinal Study at Orkambi Therapy in CF Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03859531	A1 Population
(297)	NCT03894657	Validation of Respiratory Epithelial Functional Assessment to Predict Clinical Efficacy of Orkambi®. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03894657	A5 Studientyp
(298)	NCT03956589	Functional Respiratory Imaging and Orkambi in CF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03956589	A1 Population
(299)	NCT04006873	Gut Imaging for Function & Transit in Cystic Fibrosis Study 2. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04006873	A1 Population
(300)	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
(301)	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
(302)	NCT04138589	Effect of Lumacaftor/Ivacaftor in Children With Cystic Fibrosis Homozygote for F508del on Small Airway Function. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04138589	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(303)	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
(304)	NCT04215796	Evaluation of the ReX-C System, in Patients Receiving CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215796	A1 Population
(305)	NCT04235140	Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235140	A1 Population
(306)	NCT04353817	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817	A2 Intervention
(307)	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
(308)	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
(309)	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
(310)	NCT04581408	Mutation-specific Therapy for the Long QT Syndrome. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581408	A1 Population
(311)	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
(312)	NCT04623879	Real Life Evaluation of the Multi-organ Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on F508del Homozygous Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04623879	A1 Population
(313)	NCT04684823	The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823	
(314)	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
(315)	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
(316)	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
(317)	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
(318)	NL9426	Pharmacokinetics of tezacaftor-ivacaftor (Symkevi) in children with cystic fibrosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9426	A5 Studientyp
(319)	NTR6829	CFTR microbiome analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6829	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 4-143 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 4-143 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX18-445-106 – weitere Untersuchungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Teil A: • Beurteilung der PK von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nach Gabe als Tripel-Kombination Teil B: • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bis Woche 24 **Sekundäre Ziele:** Teil A: • Beurteilung der PK von Ivacaftor-, Tezacaftor- und Elexacaftor-Metaboliten • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor Teil B: • 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	Änderungen im Studienprotokoll:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokoll (2.0 – 07.06.2019)** Aufgrund des Zeitplans galten die Änderungen nur für Teil B der Studie. • 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 FEV_1%, 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 gewichtsbasierte Dosierung auf dem Gewicht zu Tag 1 basiert. • 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 Bronchodilatatoren 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokoll (3.0 – 18.12.2019) • 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; es wurden keine Auswirkungen auf die Datenqualität erwartet. • Entfernung der Anforderung an Patienten mit einem korrigierten QT-Intervall (gemäß Fridericia's Formel) über dem Schwellenwert, die Behandlung mit dem Studienmedikament abzubrechen, in Anbetracht der negativen vollständigen korrigierten QT-Intervall-Ergebnisse.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Patienten, die alle folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren geeignet für die Teilnahme an **Teil A** und **Teil B** der Studie. 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): • 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten, die rekrutiert wurden und deren Screening-Genotyp die Studientauglichkeit nicht bestätigte, wurden aus der Studie ausgeschlossen. 6. Patienten mit einem FEV_1 ≥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 werden, die Kriterien der ATS/ERS für Akzeptanz und Wiederholbarkeit erfüllen. 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 Schwangerschaftsserumtest 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. **Ausschlusskriterien:** Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, konnten nicht an **Teil A** oder **Teil B** der Studie teilnehmen. 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: • Klinisch signifikante Zirrhose mit oder ohne portaler Hypertension.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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). 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). 3. Einer der folgenden abnormalen Laborwerte beim Screening: • Hämoglobin <10 g/dL • Gesamtbilirubin ≥2 × ULN • AST, ALT, GGT, ALP ≥3 x ULN • Abnorme Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤45 mL/min/1,73 m^2 (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 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: • Der Patienten hatte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der informierten Zustimmung und des Einverständnisses 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		liegen müssen und die letzte Kultur innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung und der Zustimmung. 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). 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. • 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. 8. Verwendung von eingeschränkten Medikamenten innerhalb der angegebenen Dauer vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 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.
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.	**Teil A:** • 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) **Teil B:** • Screeningphase (Tag -28 bis Tag 0) • Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 24): o Personen <30 kg zu Tag 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg, Kombinationstablette,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 75 mg. o 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)
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	**Teil A:** • Primärer Endpunkt: o PK-Parameter für Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor einschließlich C_{max}, C_{trough}, und AUC_0-τ. • Sekundäre Endpunkte: o PK-Parameter von Ivacaftor-, Tezacaftor- und Elexacaftor-Stoffwechselprodukten einschließlich von C_{max}, C_{trough}, und $AUC_{0-\tau}$. o Sicherheit und Verträglichkeit, ermittelt durch UE, klinische Laborwerte, Standard-12-Kanal-EKG, Vitalparameter und Pulsoxymetrie. **Teil B:** • Primärer Endpunkt: o Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von UE, klinischen Laborwerten, Standard-12-Kanal-EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie und ophthalmologischen Untersuchungen. • Sekundäre Endpunkte: o Absolute Veränderung der FEV_1% von Baseline bis Woche 24, o Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline bis Woche 24, o Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R von Baseline bis Woche 24, o Absolute Veränderung des BMI und BMI z-Score von Baseline bis Woche 24, o Absolute Veränderung der Körpergröße und des Körpergröße z-Score von Baseline bis Woche 24, o Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewicht z-Score von Baseline bis Woche 24, o Bewertung der Medikamentenakzeptanz anhand der Modified Facial Hedonic Scale, o Anzahl der pulmonalen Exazerbationen und CF-bedingte Hospitalisierungen bis Woche 24,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ PK-Parameter und relevante Stoffwechselprodukte von Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor, ○ Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ von Baseline bis Woche 24. • Explorative Endpunkte: ○ Absolute Veränderung des FE-1-Levels von Baseline zu Woche 24, ○ 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)** • 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 FEV_1%, 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).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht zu Tag 1ab für Teil B).
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	**Generelle Erwägungen** Die Daten aus **Teil A** und **Teil B** werden getrennt analysiert. **Kontinuierliche Variablen** werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), MW, SD, Median, Min und Max. **Kategoriale Variablen** werden unter Verwendung von absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst. **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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die **absolute Veränderung** von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert). Die **relative Veränderung** von Baseline wird berechnet und in Prozent ausgedrückt als 100% × (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert) / Baseline-Wert. 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. **Ungeplante Visiten:** Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen: • 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. **Unvollständige/fehlende Daten** werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. **Ausreißer:** Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben. **Analysepopulationen** 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. Das **Safety Set** umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit verwendet. 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysemethoden 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. Kategoriale Variablen werden deskriptiv zusammengefasst.
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:** a) 16 (Einschluss in die Studie) b) 16 c) 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.

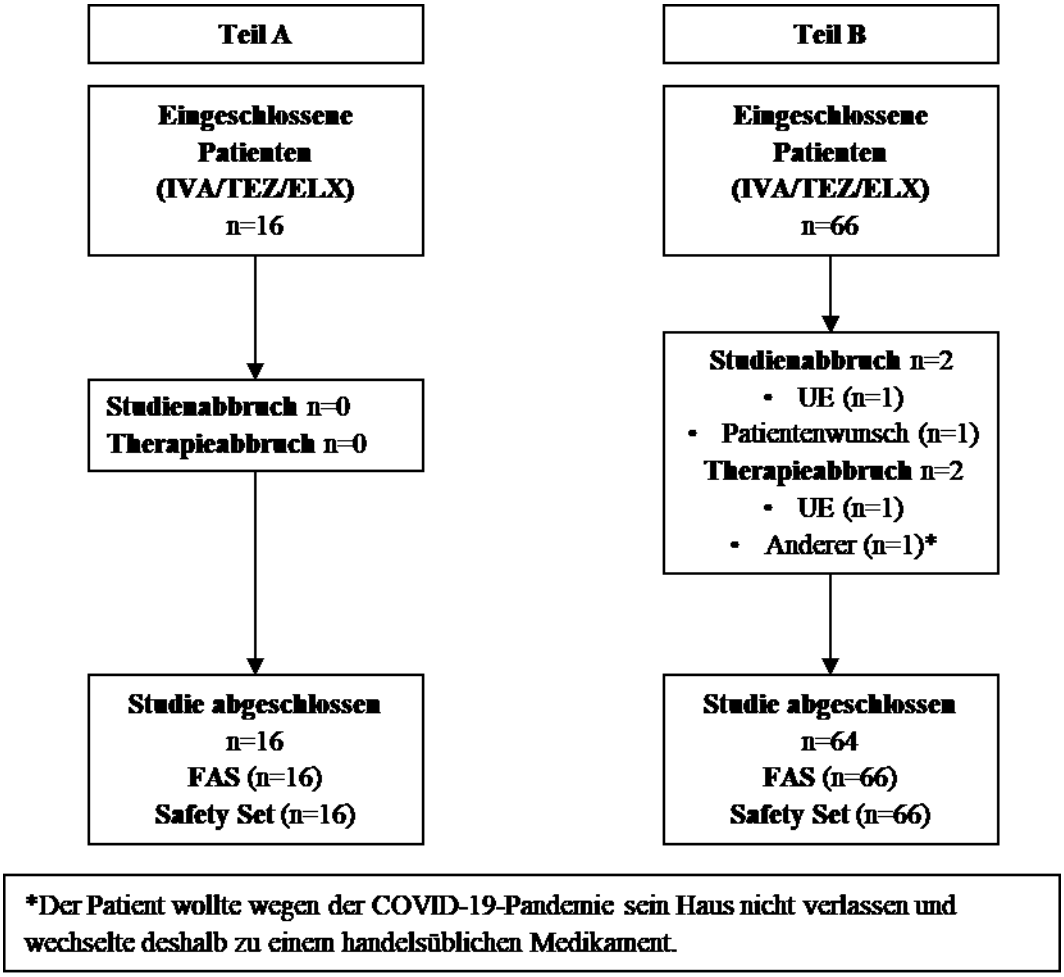


Abbildung 4-36: Flow-Chart der Studie VX18-445-106 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX19-445-107 – weitere Untersuchungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** • Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren **Sekundäres Ziel:** • 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	**Einschlusskriterien:** 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: • 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
		Ausschlusskriterien: 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 Prüfarztes 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.	• Hauptstudie (bis Tag 0) • Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 96): o 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. o 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. o 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,	• Primärer Endpunkt: o Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von UE, klinischen Laborwerten, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie und ophthalmologischen Untersuchungen. • Sekundäre Endpunkte: o Absolute Veränderung von FEV_1%,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	○ 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: ○ 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?	Ziel der Studie ist die Untersuchung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. 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.
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).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht ab).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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 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	**Generelle Erwägungen** **Kontinuierliche Variablen** werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), MW, SD, Median, Min und Max. **Kategoriale Variablen** werden unter Verwendung von absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst. **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. Die **absolute Veränderung** von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert). Die **relative Veränderung** von Baseline wird berechnet und in Prozent ausgedrückt als 100% × (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert) / Baseline-Wert. **Ungeplante Visiten:** Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen: • 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Minimalveränderungen gegenüber dem Baseline-Wert während der TE-Periode bei Sicherheitsanalysen • Bei der Auflistung der Daten der einzelnen Patienten, sofern zutreffend. **Unvollständige/fehlende Daten** werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. **Ausreißer:** Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben. **Multiplizität:** Es wird keine Multiplizitätsanpassung vorgenommen, da für die Sicherheitsanalyse kein Hypothesentest geplant ist, sofern nicht anders angegeben. **Analysepopulationen** 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. 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. 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. 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. 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. **Analysemethoden** Die Analyse der absoluten Veränderung von Baseline 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. Kategoriale Variablen werden deskriptiv zusammengefasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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.

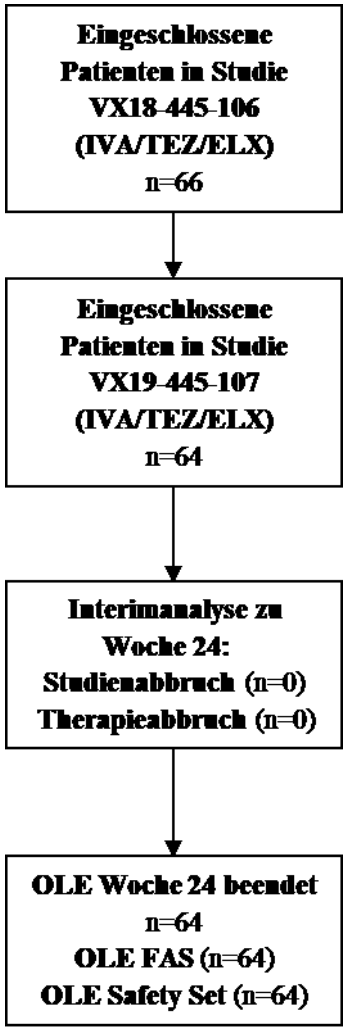


Abbildung 4-37: Flow-Chart der Studie VX19-445-107 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX19-445-116 – weitere Untersuchungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** • Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 **Sekundäre Ziele:** • Beurteilung der PD von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor • Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
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	Änderungen im Studienprotokoll:Version 1.1DE, 4.07.2020, Deutschland • 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. Version 1.2FR, 05.08.2020, Frankreich • 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	**Einschlusskriterien:** 1. Der gesetzlich ernannte und bevollmächtigte Vertreter des Patienten (z. B. Eltern oder gesetzlicher Vertreter)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wird eine Einverständniserklärung (ICF) unterzeichnen und der Patient wird eine Zustimmungserklärung unterzeichnen (sofern zutreffend). 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): • 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 ≥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 $LCI_{2,5}$ ≥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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sicherzustellen, dass der Patient die Studienprozeduren einhält und dass der Patient voraussichtlich die Studie wie geplant abschließen wird. **Ausschlusskriterien:** 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, ist aber nicht beschränkt auf folgendes: • Klinisch signifikante Leberzirrhose 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). 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). 3. Einer der folgenden abnormalen Laborwerte beim Screening: • Hämoglobin <10 g/dL • Gesamtbilirubin ≥2 × ULN • AST, ALT, GGT, ALP ≥3 x ULN • Abnorme Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤45 mL/min/1,73 m^2 (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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mycobacterium abscessus). Bei Patienten mit einer 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: • Der Patienten 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. 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). 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. • 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. 8. Verwendung von eingeschränkten Medikamenten innerhalb der angegebenen Dauer vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 9. Schwangere oder stillende Frauen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest zur Screening-Visite und zur Tag 1 Visite vorweisen. 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.

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.	Unabhängig vom Behandlungsarm erhalten die Patienten jeden Tag die gleiche Anzahl von Tabletten, um die Verblindung aufrechtzuhalten. **Studienarm 1:** • <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. **Studienarm 2:** • jeweils Placebo-Tablette, oral (Anzahl/Gabe analog Studienarm 1) Es wurde empfohlen, die Studienmedikation mit fetthaltigen Nahrungsmitteln einzunehmen, wie z. B. einer Standardmahlzeit oder Snack von CF-Patienten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Primärer Endpunkt: o Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ von Baseline bis Woche 24. • Sekundäre Endpunkte: o Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline bis Woche 24, o Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von UE, klinischen Laborwerten, Standard-12-Kanal-EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie. • Andere Endpunkte: o Absolute Veränderung des FEV_1% von Baseline bis Woche 24, o 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 Zielkritieren 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/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-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: • $LCI_{2,5}$ 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	**Generelle Erwägungen** **Kontinuierliche Variablen** werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), MW, SD, Median, Min und Max. **Kategoriale Variablen** werden unter Verwendung der Anzahl und des prozentualem Anteils zusammengefasst. **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. Die **absolute Veränderung** von Baseline wird berechnet als Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert. Die **relative Veränderung** von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert) / Baseline-Wert. 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. **Ungeplante Visiten:** Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen: • 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
		Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. **Ausreißer:** Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben. **Analysepopulationen** 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. 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. 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. **Analysemethoden** 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. Kategoriale Variablen werden deskriptiv zusammengefasst.
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	d) 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	• 60 Patienten wurden dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm zugeteilt • 61 Patienten wurden dem Placebo-Arm zugeteilt e) Erhalt der Interventionen • 60 Patienten wurden dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm zugeteilt • 61 Patienten wurden dem Placebo-Arm zugeteilt f) Analyse des primären Zielkriteriums • 60 Patienten wurden dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-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	• 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.

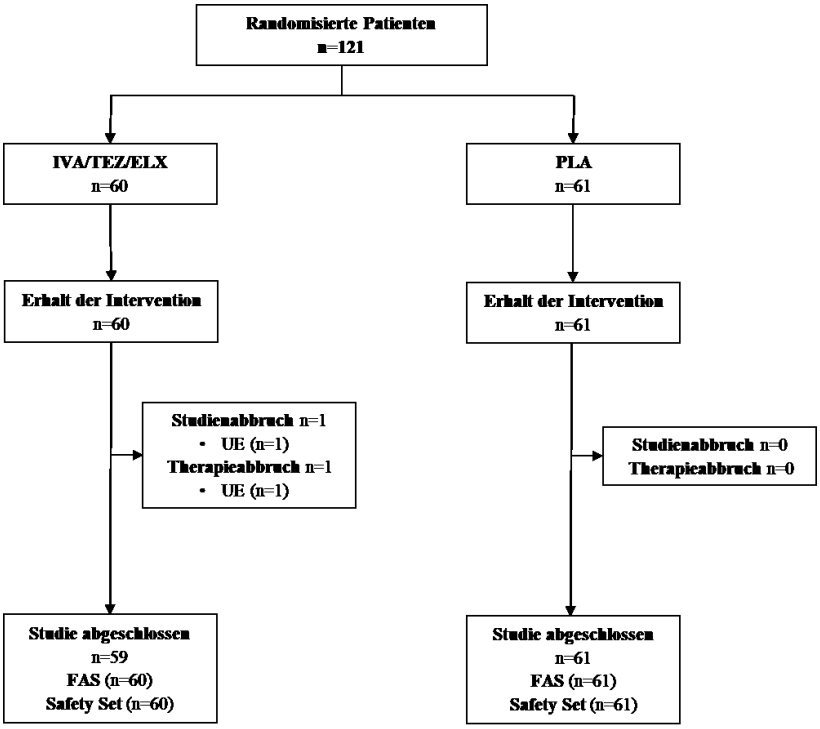


Abbildung 4-38: Flow-Chart der Studie VX19-445-116 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-809-109 – weitere Untersuchungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Untersuchung der Wirksamkeit der Kombination Lumacaftor/Ivacaftor bei CF- Patienten im Alter von 6 – 11 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR- Gen. **Sekundäre Ziele:** • Untersuchung der Sicherheit von LUM/IVA • Untersuchung der PK von Lumacaftor und Ivacaftor und deren Metaboliten (M28-LUM, M1-IVA und M6-IVA)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie mit einem 1:1 Zuteilungsverhältnis
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment** (Version 2.0 vom 01.09.2015): • Hinzufügen von spirometrischen Untersuchungen an Tag 1, Tag 15 und Woche 24. • Klarstellung, dass Patienten, deren Zeit zwischen letzter Dosierung und Aufnahme in die Follow-Up Studie mehr als 28 Tage beträgt, an einem Follow-Up-Visit zur Safety-Erhebung teilnehmen sollen. • Klarstellung, dass die ophthalmologische Untersuchung von einem Augenarzt durchgeführt werden kann und dass für Patienten mit beidseitiger Linsenentfernung keine ophthalmologische Untersuchung angezeigt ist. • Definition eines Zeitintervalls, während dessen die spirometrische Untersuchung nach Dosierung durchgeführt werden soll. • Hinzufügen der Notwendigkeit für eine zusätzliche pharmakokinetische Probenentnahme zu Woche 4. • Ergänzende Anleitung für die Verabreichung der letzten Dosis zu Woche 24 bzgl. der spirometrischen Untersuchung nach Dosierung. • Korrigierte Inkonsistenzen bzgl. der Position (sitzend oder liegend) zur Erhebung der Vitalzeichen und EKG-Werte. • Erweitern der Liste für Gründe, um die Screening-Phase zu verlängern. • Änderung der Formulierung von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschlusskriterium 14. • Änderung der Formulierung von Ausschlusskriterium 9. • Klarstellung, dass mit starken Inhibitoren die Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A gemeint sind. • Klarstellung, dass das Studienteam bei Vertex keinerlei Zugang zu den Daten bzgl. Schweißchlorid und Bildmaterial (erhoben nach Dosierung) hat. • Erläuterungen bzgl. des zu erhebenden computertomografischen Scoring- Systems. • Ergänzung für die Definition von pre-bronchodilatatorischem Test bzgl. des *multiple-breath washout* und Anleitung für den Fall, dass ein Patient vergisst, den Bronchodilatator einzubehalten. • Anpassen der zeitlichen Vorgaben der Messung des dreifachen *multiple-breath washout* an altersgerechte Angaben. • Klärung, dass sich die zu verwendende CFQ-R Version anhand dem Alter bei Tag 1 orientiert. • Ergänzen von Anweisungen, wie im Falle von Katarakt oder Linsentrübung nach Dosierung vorgegangen werden soll. • Klärung, dass Information bzgl. Kontrazeption oder Schwangerschaft in der pädiatrischen Population von begrenzter Anwendbarkeit ist. • Entfernen von Verweisen auf Lumacaftor-Monotherapie und genauere Angaben zu hormonellen Kontrazeptiva. • Ergänzende Angaben zum sog. *Imaging Substudy Set*. • Vereinfachung der Beschreigungen bzgl. EKG und Vitalzeichen. • Änderung des Wordings bzgl. der spirometrischen Untersuchungen vor Dosierung und der Besuche nach Dosierung. • Änderung des Texts bzgl. Datenschutz für Studienteilnehmer außerhalb der USA.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung des/der Erziehungsberechtigten und Zustimmungserklärung des Patienten (falls anwendbar). 2. Bereitschaft und Fähigkeit die Studienbesuche, den Behandlungsplan, die Studienvorgaben, Labortests, Kontrazeptiva gemäß den Vorgaben einzuhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Alter (männlich und weiblich) zwischen 6 und (inkl.) 11 Jahren am Tag der unterzeichneten Einverständniserklärung. 4. Körpergewicht (ohne Schuhe) ≥15 kg zum Screening-Zeitpunkt. 5. Bestätigte CF-Diagnose zum Screening-Zeitpunkt nach folgender Definition: • zwei CF-verursachende Mutationen (wie in der Patientenakte dokumentiert) UND • chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale/ernährungsbezo gene Abnormitäten. 6. Homozygot für die F508del-CFTR- Mutation zum Screening-Zeitpunkt. 7. FEV_1% ≥70% am standardisierten (Alter, Geschlecht und Körpergröße) Normalwert zum Screening-Zeitpunkt. 8. $LCI_{2.5}$ ≥7,5 zum Screening-Zeitpunkt. 9. Stabile CF-Erkrankung nach Einschätzung durch den Prüfarzt. 10. Bereitschaft über die gesamte Dauer der 24 Wochen Studienzeit CF-Medikamente einzunehmen, ggf. auch während der Safety-Follow-Up-Phase. 11. Fähigkeit, Tabletten einzunehmen. 12. Negativer Schwangerschaftstest für weibliche Patienten im gebärfähigen Alter zum Screening-Zeitpunkt und vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 13. Einhalten der Anforderungen bezüglich Kontrazeptiva für sexuell aktive Patienten im gebärfähigen Alter. Fähigkeit (nach Einschätzung des Prüfarztes und des Erziehungsberechtigten) die Protokollanforderungen und -vorgaben zu verstehen und einzuhalten sowie die Studie zu beenden. **Ausschlusskriterien:** 1. Vorausgegangene Erkrankung, welche im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt, z. B.: • Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in der Vorgeschichte. • Torsades de Pointes-Risikofaktoren in der Vorgeschichte (z. B. Long-QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Hierzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Bradykardie, Myokardinfarkt,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kardiomyopathie, Arrhythmie [ventrikuläre und Vorhofflimmern] in der Vorgeschichte, Übergewicht, akute neurologische Ereignisse [Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Apoplexie, Hirntrauma] und autonome Neuropathie). 2. Jedwede klinisch signifikante Laborwertänderung zum Screening- Zeitpunkt, die die Studiendurchführung beeinflussen würde oder ein unnötiges Risiko für den Patienten darstellt (nach Einschätzung des Prüfarztes). 3. Vorliegen folgender Laborabweichungen zum Screening-Zeitpunkt: • Hämoglobin <10 g/dL • Abnormale Leberfunktion definiert als mind. zwei der folgenden Werte: ≥3 × die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) der Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST), ≥3 × ULN der Alanin-Aminotransferase (ALT), ≥3 × ULN der Gamma-Glutamyl- Transpeptidase (GGT), ≥3 × ULN der alkaischen Phosphatase • ALT oder AST >5 × ULN • Gesamt-Bilirubin >2 × ULN • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomuläre Filtrationsrate ≤45 mL/min/1,73m^2 (mittels der Counahan-Barratt-Formel). 4. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbation oder Änderungen der Therapie (inkl. Antibiotika) von Lungenerkrankungen während der letzten 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 5. QTc >450 msek mittels eines 12-Kanal-EKG zum Screening-Zeitpunkt. Falls QTc >450 msek, werden während der Screening-Phase weitere zwei Messungen durchgeführt und der MW der drei Messungen verwendet. 6. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation. 7. Derzeitige oder vorherige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien mit Lumacaftor und/oder Ivacaftor) während der letzten 30 Tage vor Screening-Zeitpunkt: • Eine Auswaschphase von fünf terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Arzneimittelstudie oder 30 Tage, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, muss vor dem Screening vergangen sein. • Der Zeitraum kann länger sein, wenn es lokale Vorschriften erfordern. Anhaltende Teilnahme an einer nichtinterventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) ist zulässig.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Die Einnahme von studienspezifisch nicht zulässigen Medikationen oder Nahrung. 9. Katarakt oder Linsentrübung in der Vorgeschichte oder Nachweis eines klinisch relevanten Katarakts oder Linsentrübung in der ophthalmologischen Untersuchung durch den Augenarzt beim Screening. Die augenärztliche Untersuchung muss nicht wiederholt werden, wenn die Dokumentation der Untersuchung den Kriterien des Protokolls entspricht und innerhalb von drei Monaten vor dem Screening- Zeitpunkt durchgeführt wurde. 10. Schwangere und Stillende. 11. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten ist Prüfarzt oder Zweitprüfarzt, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator oder anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie (54 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**LUM/IVA-Studienarm:** Lumacaftor/Ivacaftor 200mg/250mg q12h: jeweils morgens und abends zwei oral verabreichte Filmtabletten (fixed-dose) zu je 100mg/125mg. **Placebo-Studienarm:** Placebo q12h: Placebo-Tabletten äußerlich identisch zu den Lumacaftor/Ivacaftor Tabletten; oral verabreicht. Alle Patienten erhalten die gleiche Anzahl an äußerlich identischen Tabletten.
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	**Primäres Zielkriterium:** Absolute Änderung des Lung Clearance Index$_{2.5}$ ($LCI_{2.5}$) nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 16, Woche 24. **Sekundäre Zielkriterien:** • Absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration zwischen Studienbeginn und Tag 15 und Woche 4 (MW). • Absolute Änderung des BMI zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Absolute Änderung des CFQ-R (Atemwegsdomäne) zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Jeweils absolute Änderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24 von: $LCI_{5.0}$, Schweißchlorid-Konzentration, FEV_1% vom Normalwert, BMI/Alter z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht/Alter z- Score, Körpergröße,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Körpergröße/Alter z- Score, TSQM-Fragebogen. • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 24 (inkl. Inzidenz, Anzahl Exazerbationen).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Folgender Endpunkt wurde nachträglich im statistischen Analyseplan ergänzt: Änderung der fäkalen Elastaste zwischen Studienbeginn und Woche 24. Ein Tippfehler im statistische Analyseplan bzgl. der stratifizierenden Variable FEV_1% vom Normalwert: die fehlerhafte Angabe <70% vs. ≥70% wurde korrigiert in <90% vs. 90%. Für die Ergebnisse durch die Untersuchung mittels Spaltlampenlinse im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchung wurde die Darstellung anhand von Listings anstatt tabellarischer Zusammenfassung als ausreichend erachtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl von 200 Patienten entstammt Überlegungen zur Machbarkeit und Durchführbarkeit der Studie. Mit 100 Patienten pro Studienarm und einer Drop-Out Rate von 10% hat die Studie eine Power von ca. 90%, um einen Effekt für die $LCI_{2,5}$- Änderung von 0,68 mit einer Standardabweichung von 1,4 bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu aufzudecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant und durchgeführt. Die Studie konnte aufgrund von Sicherheitsbedenken abgebrochen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungscodes wurden computergesteuert (*interactive web response system*, IWRS) über einen externen Anbieter generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis 1:1; Stratifizierungsvariablen: Körpergewicht (<25kg vs. ≥25 kg) und FEV_1% vom Normalwert (<90% vs. ≥90%) jeweils zum Screening-Zeitpunkt.
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 IWRS (*interactive web response system*); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt,	IWRS wurde verwendet, um die Randomisierungsliste zu erstellen und die Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen. Der Randomisierungscode wurde von einem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	externen Anbieter erstellt und verblindet von einem Biostatistiker von Vertex freigegeben. Während der gesamten Studienlaufzeit hatte keiner des beteiligten Studienteams Zugang zu der unverblindeten Randomisierungsliste.
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?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Patienten, Prüfärzte, Monitore, Versuchsleiter und das Studienpersonal hatte während der gesamten Studienlaufzeit keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation. Lediglich aufgrund von Sicherheitsbedenken, Notfällen etc. konnte die Verblindung aufgehoben werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation (LUM/IVA sowie Placebo) wurde in äußerlich identischen, nicht zu unterscheidenden Tabletten verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** Absolute Änderung $LCI_{2,5}$: gemischtes Modell für wiederholte Messwerte (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM) mit folgenden festen Effekten: Behandlung, Visit, Behandlung× Visit. Patient als zufälliger Effekt, adjustiert für Körpergewicht, FEV_1% vom Normalwert und $LCI_{2,5}$ zu Studienbeginn. **Sekundäre Endpunkte:** • Absolute Änderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24: jeweils analog zur MMRM-Analyse des primären Endpunkts mit den jeweiligen Baseline-Werten der zu analysierenden Variablen. • Responderanalysen für CFQ-R (Atemwegsdomäne): Ansprechen war definiert als Anstieg um ≥4 Punkte bis Woche 24. Adjustierter Mantel Haenszel Schätzer (Odds Ratio) nach Körpergewicht und FEV_1% vom Normalwert zu Studienbeginn. • Pulmonale Exazerbationen (PEx): Anzahl an PEx: Eventrate pro Jahr (48 Wochen) und *Rate Ratio* mittels negativem Binomialmodell mit den Kovariablen: Körpergewicht und FEV_1% vom Normalwert zu Studienbeginn; logarithmierte Studiendauer pro Patient als Offset. Zeit bis zur ersten PEx: Kaplan-Meier Methode. Inzidenz von PEx: Mantel-Haenszel Schätzer des Odds Ratios.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt waren Subgruppenanalysen für die folgenden Faktoren geplant:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• FEV_1% vom Normalwert zu Studienbeginn (<90% vs. ≥90%) • Körpergewicht zu Studienbeginn (<25kg vs. ≥25 kg) • Geschlecht • Region (Nordamerika, Europa, Australien) • Vorangegangene inhalative Antibiotikatherapie (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativen Bronchodialtatoren (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativer Kochsalzlösung (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ja vs. nein) • Pseudomonas Aeruginosa Status zu Studienbeginn (positiv vs. negativ) • Vorangegangene Therapie mit Dornase alfa (ja vs. nein). Für den primären Endpunkt werden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen verschiedene Imputationsmethoden angewendet, um den Einfluss von fehlenden Werten auf den Effektschätzer zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flow-Chart im Anschluss an diese Studienbeschreibung. LUM/IVA / Placebo a) n = 104 / n = 102 b) n = 103 / n = 101 c) n = 103 / n = 101
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Grund: LUM/IVA / Placebo keine Studienmedikation erhalten: n=1 / n=1 UE: n=2 / n=0 Widerruf der Einwilligung: n=1 / n=2 Lost to Follow-Up: n=1 / n=0 Sonstige: n=1 / n=1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 23.07.2015 (erste unterzeichnete Einverständniserklärung eines geeigneten Patienten). Studienende: 20.09.2016 (letzter Studienbesuch des letzten Patienten)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig nach 24 Wochen 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.

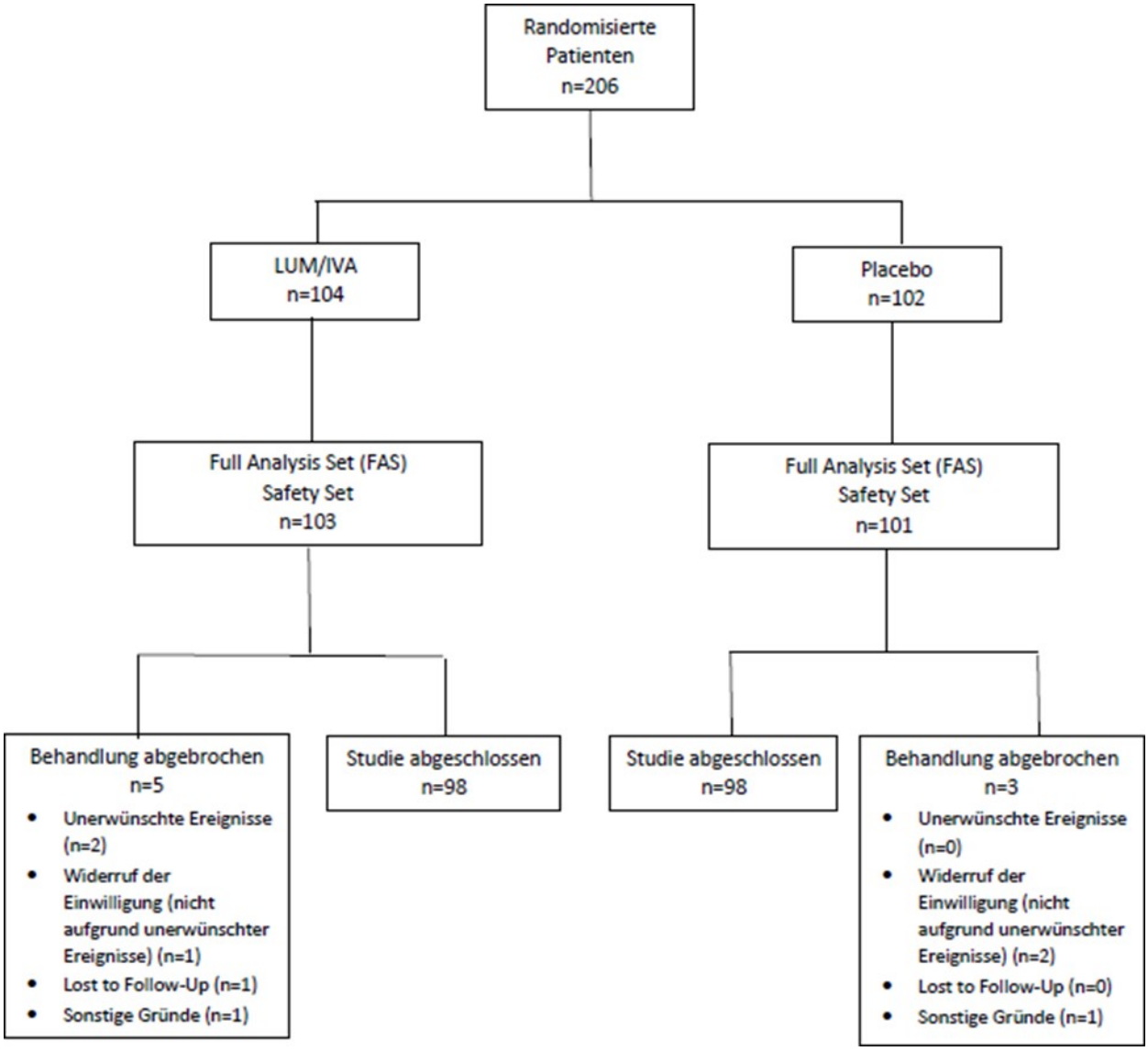


Abbildung 4-39: Flow-Chart der Studie VX14-809-109 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX13-809-011 – weitere Untersuchungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** **Part A:** Untersuchung der PK von LUM/IVA. **Part B:** Untersuchung der Sicherheit/Verträglichkeit von LUM/IVA über 24 Wochen. **Sekundäre Ziele:** **Part A:** • Untersuchung der PK von LUM und IVA und deren Metaboliten (M28-LUM, M1-IVA und M6-IVA). • Untersuchung der Sicherheit/Verträglichkeit von LUM/IVA. **Part B:** • Untersuchung der PD von LUM/IVA über 24 Wochen. • Untersuchung des *off-drug* Ansprechens nach der *washout* Phase (Woche 24 bis Woche 26). • Untersuchung der PK von LUM und IVA und deren Metaboliten (M28-LUM, M1-IVA und M6-IVA).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Zweitphasige (Part A und Part B), einarmige Phase-3-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1** (Version 2.0 vom 19.09.2013): • Hinzufügen von Part B **Amendment 2** (Version 3.0 vom 30.09.2014): • Hinzufügen von Messungen des Schweißchlorids und Erhebungen zur Untersuchung der Leberfunktion, um eine engmaschige Überwachung der Sicherheit bzgl. der Leberfunktion zu gewährleisten. **Amendment 3** (Version 4.0 vom 12.03.2015): • Hinzufügen der pharmakokinetischen Untersuchung der Metaboliten M28-LUM und M6-IVA zu den sekundären Endpunkten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien (Part A und Part B):** 1. Unterzeichnete und datierte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einverständniserklärung des/der Erziehungsberechtigten und Zustimmungserklärung des Patienten (falls anwendbar). 2. Alter (männlich und weiblich) zwischen 6 und (inkl.) 11 Jahren am Tag der unterzeichneten Einverständniserklärung (Part A und Part B). 3. Körpergewicht (ohne Schuhe) ≥15 kg zum Screening-Zeitpunkt. 4. Bestätigte CF-Diagnose zum Screening-Zeitpunkt nach folgender Definition: • zwei CF-verursachende Mutationen (wie in der Patientenakte dokumentiert) UND • chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale/ernährungsbezo gene Abnormitäten. 5. Homozygot für die F508del-CFTR- Mutation zum Screening-Zeitpunkt (für Patienten, die an Part B teilnehmen wollen, ist der Test von Part A ausreichend). 6. FEV_1% ≥70% und ≤105% (Part A) bzw. ≥40% (Part B) am standardisierten (Alter, Geschlecht und Körpergröße) Normalwert zum Screening-Zeitpunkt. 7. Stabile CF-Erkrankung nach Einschätzung durch den Prüfarzt. 8. Bereitschaft über die gesamte Dauer der Studienzeit (14 Tage für Part A; 24 Wochen für Part B) CF-Medikamente einzunehmen, ggf. auch während der Safety-Follow-Up-Phase. 9. Fähigkeit, Tabletten einzunehmen. 10. Negativer Schwangerschaftstest für weibliche Patienten im gebärfähigen Alter zum Screening-Zeitpunkt und vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 11. Einhalten der Anforderungen bezüglich Kontrazeptiva für sexuell aktive Patienten im gebärfähigen Alter. 12. Fähigkeit (nach Einschätzung des Prüfarztes und des Erziehungsberechtigten) die Protokollanforderungen und -vorgaben zu verstehen und einzuhalten sowie die Studie zu beenden. **Ausschlusskriterien (Part A und Part B):** 1. Vorausgegangene Erkrankung, welche im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt, z. B.:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in der Vorgeschichte. • Torsades de Pointes-Risikofaktoren in der Vorgeschichte (z. B. Long- QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Hierzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Bradykardie, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Arrhythmie [ventrikuläre und Vorhofflimmern] in der Vorgeschichte, Übergewicht, akute neurologische Ereignisse [Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Apoplexie, Hirntrauma] und autonome Neuropathie). 2. Jedwede klinisch signifikante Laborwertänderung zum Screening- Zeitpunkt, die die Studiendurchführung beeinflussen würde oder ein unnötiges Risiko für den Patienten darstellt (nach Einschätzung des Prüfarztes). 3. Vorliegen folgender Laborabweichungen zum Screening-Zeitpunkt: • Hämoglobin <10 g/dL • Abnormale Leberfunktion definiert als mind. drei der folgenden Werte: ≥3 × die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) der Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST), ≥3 × ULN der Alanin-Aminotransferase (ALT), ≥3 × ULN der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), ≥3 × ULN der alkaischen Phosphatase, ≥2 × ULN des Gesamt-Bilirubins (letzteres nur Part A) • ALT oder AST >5 × ULN oder Bilirubin >2 × ULN (letzteres nur Part B) • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomuläre Filtrationsrate ≤45 mL/min/1,73m^2 (mittels der Counahan-Barratt-Formel) 4. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbation oder Änderungen der Therapie (inkl. Antibiotika) von Lungenerkrankungen während der letzten 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 5. Kolonisation durch Organismen zu Screening-Zeitpunkt, die mit einem raschen Abfall der Lungenfunktion assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, Mycobacterim abscessus). Für Part A gelten folgende Kriterien, nach denen keine Kolonisation vorliegt: es liegen zwei negative Tests auf diese Organismen vor innerhalb der letzten 12 Monate, die mind. 3 Monate auseinander liegen; eine der beiden Tests liegt innerhalb der vergangenen sechs Monate, wobei kein positiver Test gefolgt war. 6. QTc >450 msek mittels eines 12-Kanal- EKG zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening-Zeitpunkt. Falls QTc >450 msek, werden während der Screening-Phase weitere zwei Messungen durchgeführt und der MW der drei Messungen verwendet. 7. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation. 8. Positiver Drogentest oder Alkoholmissbrauch. 9. Derzeitige oder vorherige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien mit Lumacaftor und/oder Ivacaftor) während der letzten 30 Tage vor Screening-Zeitpunkt: • Eine Auswaschphase von fünf terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Arzneimittelstudie oder 30 Tage, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, muss vor dem Screening vergangen sein. • Der Zeitraum kann länger sein, wenn es lokale Vorschriften erfordern. Anhaltende Teilnahme an einer nichtinterventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) ist zulässig. 10. Die Einnahme von studienspezifisch nicht zulässigen Medikationen oder Nahrung. 11. Schwangere und Stillende; Mädchen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest zum Screening-Zeitpunkt haben. 12. Mädchen im gebärfähigen Alter, die die Anforderungen bezüglich Kontrazeptiv ablehnen. 13. Katarakt oder Linsentrübung in der Vorgeschichte oder Nachweis eines klinisch relevanten Katarakts oder Linsentrübung in der ophthalmologischen Untersuchung durch den Augenarzt beim Screening. Die augenärztliche Untersuchung muss nicht wiederholt werden, wenn die Dokumentation der Untersuchung den Kriterien des Protokolls entspricht und innerhalb von drei Monaten vor dem Screening- Zeitpunkt durchgeführt wurde. Bei allen Patienten wurde eine augenärztliche Untersuchung zum Screening-Zeitpunkt durchgeführt. Für Patienten von Part B zusätzlich zu Woche 24 oder zu Woche 26. 14. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten ist Prüfarzt oder Zweitprüfarzt, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator oder anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in Nordamerika

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Part A:** Lumacaftor/Ivacaftor 200mg/250mg q12h: jeweils morgens und abends zwei oral verabreichte Filmtabletten (1×200mg LUM/125mg IVA + 1×125mg IVA). **Part B:** Lumacaftor/Ivacaftor 200mg/250mg q12h: jeweils morgens und abends zwei oral verabreichte Filmtabletten zu je 100mg LUM/125mg IVA.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** **Part A:** Pharmakokinetische Parameter (u. a. C_{max}, AUC). **Part B:** Unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalparameter, Pulsoxymetrie, augenärztliche Parameter, Spirometrie. **Sekundäre Zielkriterien:** **Part A:** • PK von M28-LUM, M1-IVA, M6-IVA • Unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalparameter, Pulsoxymetrie, Spirometrie **Part B:** • Absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration zwischen Studienbeginn und Tag 15 sowie Woche 24. • Absolute Änderung des BMI und BMI/Alter z-Score zwischen Studienbeginn und Woche 24. • PK von LUM, IVA, M28-LUM, M1-IVA, M6-IVA • Absolute Änderung des Körpergewicht und Körpergewicht/Alter z-Score zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Absolute Änderung des Körpergröße und Körpergröße/Alter z-Score zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Absolute Änderung des CFQ-R (Atemwegsdomäne) zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Absolute Änderung des TSQM zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration zwischen Woche 24 und Woche 26.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Für alle pharmakokinetischen Endpunkte wurde bzgl. der Modellierung als adjustierende Variable FEV_1% vom Normalwert hinzugefügt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Part A:** Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Die festgelegte Fallzahl beruht auf Erfahrungswerte zur Beurteilung der PK. **Part B:** Es war geplant, 56 Patienten in die Studie einzuschließen. Mit dieser Fallzahl und einer Drop-Out Rate von 10% beträgt die Wahrscheinlichkeit 92,3% mind. einen Patienten mit ≥1 unerwünschten Ereignissen zu entdecken bei einer wahren Inzidenzrate von 5%. Bei einer wahren Inzidenzrate von 10% liegt die Wahrscheinlichkeit bei 99,5%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Part A:** Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Die festgelegte Fallzahl beruht auf Erfahrungswerte zur Beurteilung der PK. **Part B:** Es war geplant, 56 Patienten in die Studie einzuschließen. Mit dieser Fallzahl und einer Drop-Out Rate von 10% beträgt die Wahrscheinlichkeit 92,3% mind. einen Patienten mit ≥1 unerwünschten Ereignissen zu entdecken bei einer wahren Inzidenzrate von 5%. Bei einer wahren Inzidenzrate von 10% liegt die Wahrscheinlichkeit bei 99,5%.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Part A bestand aus zwei Kohorten, die unterschiedliche Altersklassen eingeschlossen hatten (6-8 Jahre bzw. 9-11 Jahre).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.

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?	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Unerwünschte Ereignisse: Häufigkeiten und Raten der der Patienten mit den jeweiligen Ereignissen. • Laborwerte und Vitalparameter: summarische Zusammenfassung der rohen Werte pro Studienzeitpunkt; mittlere Änderungen seit Studienbeginn; Häufigkeiten und Raten für verschiedene Kategorien der jeweiligen Normalbereiche. • Sauerstoffsättigung: summarische Zusammenfassung der rohen Werte pro Studienzeitpunkt; mittlere Änderungen seit Studienbeginn. • Spirometrie: Zusammenfassung der rohen Werte für FEV_1, FVC, FEF_{25-70}, FEV_1/FVC, FET, PEF, FEV_1% vom Normalwert, FVC% vom Normalwert, FEF_{25-75} pro Studienzeitpunkt; mittlere Änderungen seit Studienbeginn. MMRM-Analyse (nur Part B) für wiederholte Messwerte mit Studienzeitpunkt als festen Effekt, Patient als zufälligen Effekt und adjustiert für Geschlecht, Körpergewicht, FEV_1% vom Normalwert und den Baseline-Werten der jeweiligen Lungenfunktionsparameter. • Pharmakodynamische Endpunkte (Part B) (Schweißchlorid, BMI, Körpergewicht, Körpergröße, jeweilige z-Scores, CFQ-R Atemwegsdomäne, TSQM): Zusammenfassung der rohen Werte pro Studienzeitpunkt; mittlere Änderungen seit Studienbeginn. MMRM-Analyse für wiederholte Messwerte mit Studienzeitpunkt als festen Effekt, Patient als zufälligen Effekt und adjustiert für Geschlecht, Körpergewicht, FEV_1% vom Normalwert und den Baseline-Werten des jeweils zu untersuchenden Parameters. • Ophthalmologische Untersuchung (nur Part B): summarische Zusammenfassung der rohen Werte pro Studienzeitpunkt; mittlere Änderungen seit Studienbeginn.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die pharmakodynamischen Endpunkte waren Subgruppenanalysen für die folgenden Faktoren geplant: • Alter (<9 vs. ≥9 Jahre) • FEV_1% vom Normalwert zum Screening-Zeitpunkt (<90% vs. ≥90%) • FEV_1% vom Normalwert zu Studienbeginn (<90% vs. ≥90%) • Geschlecht • Körpergewicht zu Studienbeginn (medianes Gewicht als Cutoff-Wert) • Vorangegangene inhalative Antibiotikatherapie (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativen Bronchodialtatoren (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativen Bronchodialtatoren (kurzwirksam vs. kurz- und langwirksam bzw. nur langwirksam vs. keine) • Vorangegangene Therapie mit inhalativer Kochsalzlösung (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ja vs. nein) • Pseudomonas Aeruginosa Status zu Studienbeginn (positiv vs. negativ) • Vorangegangene Therapie mit Dornase alfa (ja vs. nein).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flow-Chart im Anschluss an diese Studienbeschreibung. Part A / Part B a) n=10 eingeschl. / n=58 eingeschl. b) n=10 / n=58 c) n=10 / n=58
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Grund / Part A / Part B UE / n=0 / n=1 Widerruf der Einwilligung / n=0 / n=2 Entscheidung des Prüfarztes / n=0 / n=1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Part A:** Studienbeginn: 12.07.2013 (erste unterzeichnete Einverständniserklärung eines geeigneten Patienten). Studienende: 25.10.2013 (letzter Studienbesuch des letzten Patienten) **Part B:** Studienbeginn: 15.01.2015 (erste unterzeichnete Einverständniserklärung eines geeigneten Patienten). Studienende: 28.10.2015 (letzter Studienbesuch des letzten Patienten)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig 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.

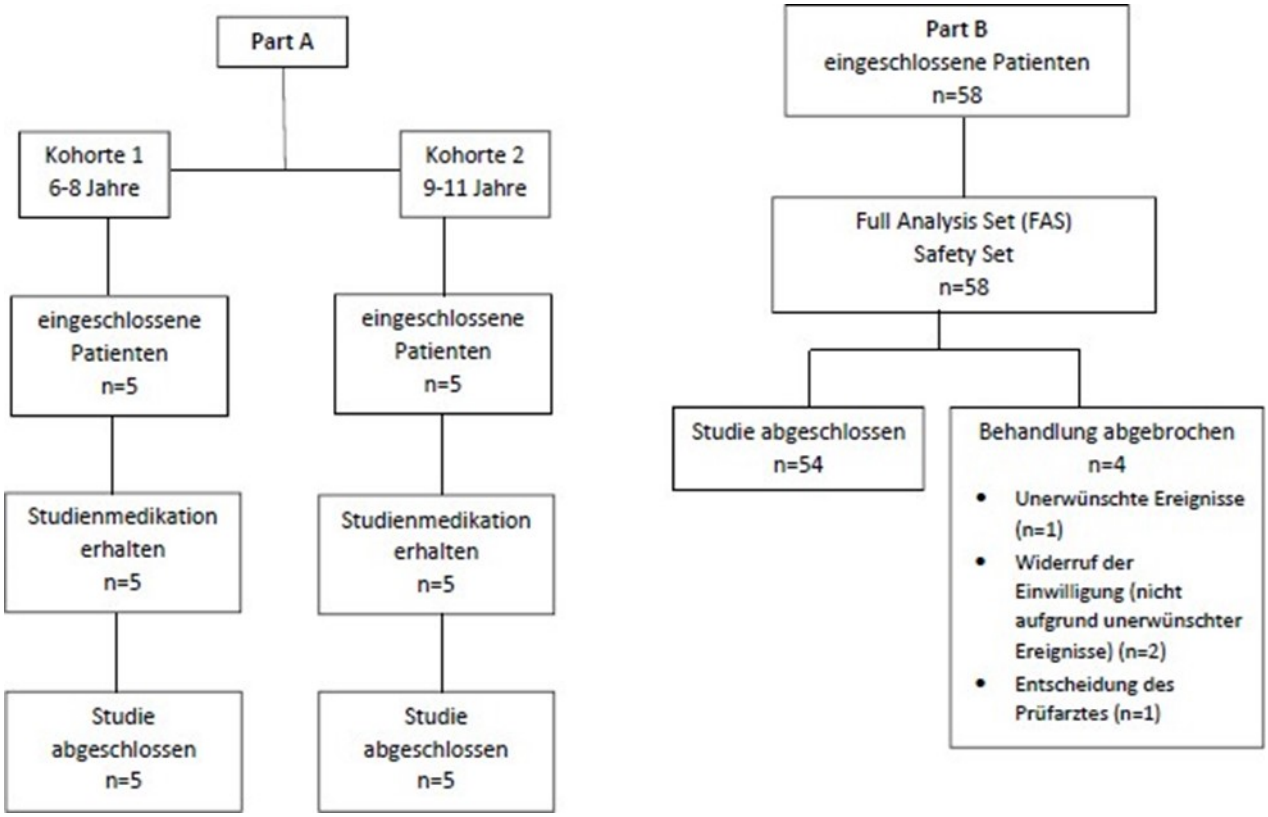


Abbildung 4-40: Flow-Chart der Studie VX13-809-011 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-661-113 – weitere Untersuchungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: **Teil A:** • Beurteilung der PK von TEZ und IVA nach Gabe von mehreren Dosen TEZ in Kombination mit IVA **Teil B:** • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von TEZ in Kombination mit IVA bis Woche 24 Sekundäre Ziele: **Teil A:** • Beurteilung der PK von TEZ Metaboliten, M1-TEZ, M2-TEZ und IVA Metaboliten, M1-IVA und M6-IVA nach Gabe von mehreren Dosen TEZ in Kombination mit IVA • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von mehreren Dosen TEZ in Kombination mit IVA **Teil B:** • Beurteilung der PK von TEZ, M1-TEZ, M2-TEZ, IVA Metaboliten, M1-IVA und M6-IVA nach Gabe von mehreren Dosen TEZ in Kombination mit IVA • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von TEZ in Kombination mit IVA bis Woche 24
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Unverblindete, multizentrische, einarmige Phase-3 Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen in Studienprotokoll Version 2.0 vom 11 April 2017: - Installation eines unabhängigen Data Monitoring Komitees vor Start des Studienteils B. - Überarbeitung der zeitlichen Einschränkungen für die Orkambi-Einnahme (Lumacaftor/Ivacaftor) - Überarbeitung der angestrebten Zielpopulation für Studienteil A Änderungen in Studienprotokoll Version 3.0 (aktuelle Version) vom 19 Juli 2017: - Spezifizierung der Dosis der Studienmedikation für Studienteil B basierend auf den Resultaten des Studienteils A - Vorgaben zur Nüchternphase bei Bestimmung der Lipidwerte sowie ausgewählter pharmakokinetischer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Messungen wurden überarbeitet: eine Nüchternphase ist nun nicht mehr notwendig (ZZZ Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. European Heart Journal. 2016;37:1944–58.) - Erhebung von ophthalmologischen Daten wurden beschränkt auf Daten zur Messung von Katarakt sowie Linsentrübung - Zeitpunkt der ophthalmologischen Erhebungen wurde überarbeitet, um eine flexiblere Terminfindung zu ermöglichen - Reihenfolge der Erhebung wurde vereinfacht - Anforderungen an die Verhütung wurden an den gängigen Standard angepasst - Basierend auf nicht-klinischen Daten wurde *A1067T* zur Liste der *CFTR*-Mutationen hinzugefügt; und *R347H* von der Liste entfernt Änderungen im statistischen Analyseplan: - ‚All Subjects Set' wurde vom SAP für Studienteil B gestrichen, da es identisch mit dem Safety Set für Teil B war. - Details des Mixed Model Repeated Measures Ansatzes wurden entsprechend des Studiendesigns sowie der Studienpopulation aktualisiert
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** Patienten, die alle folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren geeignet für die Teilnahme an **Teil A** und **Teil B**. Patienten, die an **Teil A** teilnahmen, nahmen gegebenenfalls auch an **Teil B** teil, falls sie alle Kriterien für **Teil B** erfüllten. 1. Patienten (oder deren gesetzlich zugewiesene Vertreter), welche eine Einverständniserklärung (ICF) oder – sofern angemessen – eine Zustimmungserklärung mit Datumsangabe unterzeichneten (separat für **Teil A** und **Teil B**) 2. Patienten (männlich und weiblich) im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (und falls erforderlich

		Zustimmungserklärung) für jeden relevanten Teilabschnitt der Studie (**Teil A** und/oder **Teil B**) 3. Patienten mit einem Körpergewicht >15 kg ohne Schuhe zum Zeitpunkt des Screenings 4. Patienten mit bestätigter Diagnose von CF und einem in Frage kommenden *CFTR* Genotyp, welcher im Rahmen des Screenings bestätigt wurde. Falls das Testergebnis des *CFTR* Genotyps aus dem Screening nicht vor dem Studieneinschluss vorhanden war, konnte auch der *CFTR* Genotyp aus einem früheren Laborbericht zur Berechtigung herangezogen werden. Falls ein Patient ohne den beim Screening bestätigten für die Studie erforderlichen Genotyp eingeschlossen wurde, musste der Patient, wie in Abschnitt 9.3.4 im CSR beschrieben, aus der Studie ausgeschlossen werden; alle eingeschlossenen Patienten mussten einen nachgewiesenen in Frage kommenden Genotyp aufweisen. 5. Patienten mit einer homozygoten *F508del*-Mutation, durften an **Teil A** und **Teil B** teilnehmen. Unterschiedliche Populationen von Patienten mit einer heterozygoten *F508del*-Mutation waren berechtigt für **Teil A** und **Teil B**: • Für Teil A durften Patienten mit einer heterozygoten *F508del*-Mutation eingeschlossen werden, insofern das zweite *CFTR* Allel mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte: (1) die Mutation wurde als eine mit Restfunktion vorhergesagt, (2) die Mutation führte zu einem Gating-Defekt, bei dem klinisch ein Ansprechen auf IVA gezeigt wurde, oder (3) bei der Mutation war ein Ansprechen auf eine Therapie mit TEZ und/oder IVA unwahrscheinlich. Siehe Appendix 16.1.1/Protokoll Version 3.0/Appendix A des CSR für eine Liste der zugelassenen Mutationen in jeder Kategorie. • In Teil B durften Patienten mit einer heterozygoten *F508del*-Mutation nur eingeschlossen werden, wenn eine klinische Wirksamkeit von TEZ/IVA in einer entsprechenden Population von Erwachsenen nachgewiesen wurde. Zum Zeitpunkt der Durchführung von Teil B hatten klinische Studien die Wirksamkeit bei Patienten mit einer heterozygoten *F508del*-Mutation und einem zweiten *CFTR* Allel mit vorhergesagter Restfunktion (beurteilt in der Studie VX14-661-108), aber nicht für andere heterozygote Genotypen mit Berechtigung für Teil A (beurteilt in den Studien VX14-661-107 und 109) gezeigt. Deswegen sind nur heterozygote Patienten mit einer Mutation mit Restfunktion auf dem zweiten *CFTR* Allel in Teil B erlaubt. Siehe Appendix 16.1.1/Protokoll Version 3.0/Appendix A des

		CSR für eine Liste der Mutationen mit Restfunktion. Die Kriterien für die Diagnose von CF waren abhängig vom Genotyp: a. Für Patienten mit einer homozygoten *F508del-CFTR* Mutation (zugelassen für **Teil A** und **Teil B**): • Bestätigte Diagnose von CF, definiert als Schweißchloridwert ≥60 mmol/L, bestimmt mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchloridtests während des Screenings). b. Für Patienten mit einer heterozygoten *F508del-CFTR* Mutation und einer vorhergesagten Restfunktion für die *CFTR* Mutation auf dem zweiten Allel (zugelassen für **Teil A** und **Teil B**): • Bestätigte Diagnose von CF, definiert als Schweißchloridwert ≥60 mmol/L, bestimmt mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchlorid-Tests während des Screenings). • Wenn der Wert des Schweißchlorids <60 mmol/L betrug, musste für den Patienten ein dokumentierter Nachweis für eine chronische sinopulmonale Erkrankung und/oder eine gastrointestinale Erkrankung vorliegen und/oder eine mit einer CF Diagnose vereinbare gastrointestinale Erkrankung, basierend auf der Beurteilung des leitenden Prüfarztes, und durch mindestens einer der folgenden Kriterien manifestiert: o Beständige Kolonisation/ Infektion, definiert als ≥2 positive Atemwegskulturen innerhalb der letzten 6 Monate, mit einem oder mehr typischen CF-Pathogenen (z. B. *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, mukoider* und *nicht-mukoider Pseudomonas aeruginosa*) o Chronischer Husten und Auswurf o Nachweis von anhaltenden Anomalien (z. B. Bronchiektasie, Atelektase, Infiltrate, Lungenblähung) durch Röntgenaufnahmen der Brust o Nachweis von nasalen Polypen oder chronischer Sinusitis durch

		Röntgenaufnahmen oder Computertomografie der Nasennebenhöhlen o Nachweis einer gastrointestinalen Erkrankung vereinbar mit einer CF-Diagnose o Erhebliche Verzögerungen der Größen- und/oder Gewichtszunahme vereinbar mit einer Diagnose von CF c. Für Patienten mit einer heterozygoten *F508del-CFTR* Mutation und einer zweiten *CFTR* Mutation, bei der ein Ansprechen auf eine Therapie mit TEZ und/oder IVA unwahrscheinlich war (nur berechtigt für **Teil A**): • Bestätigte Diagnose von CF, definiert als Schweißchloridwert ≥60 mmol/L, nachgewiesen mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchlorid-Tests während des Screenings) d. Für Patienten mit einer heterozygoten *F508del-CFTR* Mutation mit einem zweiten *CFTR* Allel mit „gating defect“ der klinisch als IV A-responsive eingestuft wurde (nur geeignet für **Teil A**): • Bestätigte CF-Diagnose, definiert als Schweißchloridwert ≥60 mmol/L, nachgewiesen mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese (entsprechend der Dokumentation in der Patientenakte oder dem Ergebnis des Schweißchloridtests während des Screenings) • Wenn der Wert für Schweißchlorid <60 mmol/L betrug, musste für den Patienten ein dokumentierter Nachweis für eine chronische sinopulmonale Erkrankung und/oder gastrointestinale Erkrankung vereinbar mit einer CF-Diagnose, vorliegen, basierend auf der Beurteilung des leitenden Prüfarztes und durch mindestens eines der folgenden Kriterien manifestiert: o Beständige Kolonisation/ Infektion, definiert als ≥2 positive Atemwegskulturen innerhalb der letzten 6 Monate, mit einem oder mehr typischen CF-Pathogenen (z. B. Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, mukoider und nicht-mukoider Pseudomonas aeruginosa) o Chronischer Husten und Auswurf

		○ Nachweis von anhaltenden Anomalien vereinbar mit einer Diagnose der pulmonalen Erkrankung CF (z. B. Bronchiektasie, Atelektase, Infiltrate, Lungenblähung) durch Röntgenaufnahmen der Brust ○ Nachweis von nasalen Polypen oder chronischer Sinusitis durch Röntgenaufnahmen oder Computertomografie der Nasennebenhöhlen ○ Nachweis einer gastrointestinalen Erkrankung vereinbar mit einer CF-Diagnose ○ Erhebliche Verzögerungen der Größen- und /oder Gewichtszunahme vereinbar mit einer CF-Diagnose 6. FEV_1% ≥40 Prozentpunkte des Normwertes adjustiert für Alter, Geschlecht, Körpergröße und Ethnie (nach Gleichung der Global Lung Initiative (GLI)) zum Zeitpunkt des Screenings 7. Stabile CF-Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings, gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt 8. Bereitschaft bis Tag 14 (**Teil A**) oder Woche 24 (**Teil B**) oder gegebenenfalls bis zur Safety Follow-up Visite das feste CF-Medikationsschema einzuhalten 9. Patienten waren fähig, Tabletten zu schlucken. 10. Weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter hatten einen negativen Schwangerschaftstest (Serum) beim Screening und einen negativen Schwangerschaftstest (Urin) an Tag 1 vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation 11. Sexuell aktive Patienten im gebärfähigen Alter waren mit den Verhütungsvoraussetzungen, geschildert im Protokoll (Appendix 16.1.1/Protokoll Version 3.0/Abschnitt 11.7.8.1 im CSR), einverstanden. 12. Fähigkeit des Patienten oder dessen gesetzlich zugewiesenen Vertreters (z. B. Eltern oder Erziehungsberechtigte), nach Beurteilung des Prüfarztes, die Studienvoraussetzungen, -einschränkungen und -anweisungen zu verstehen. Zusicherung des Patienten oder dessen gesetzlich zugewiesenen Vertreters, die Studieneinschränkungen einzuhalten und die Studie wahrscheinlich wie geplant abzuschließen. **Ausschlusskriterien:** Patienten, die irgendeines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, konnten nicht an **Teil A** oder **Teil B** teilnehmen. 1. Beim Screening überprüfte vorausgegangene Begleiterkrankungen, die nach Beurteilung des Prüfarztes möglicherweise die Studienergebnisse

		verfälschen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung der Studienmedikation für den Patienten darstellen könnten. Zum Beispiel: • Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in Krankengeschichte • Risikofaktoren für Torsade-de-Pointes in Krankengeschichte: z. B. Long-QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Herzversagen, Linksherzhypertrophie, Bradykardie, Herzinfarkt, Kardiomyopathie, Arrhythmie (Vorhofarrhythmie oder Kammerarrhythmie), Fettleibigkeit, akute neurologische Ereignisse (Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma) und autonome Neuropathie 2. Jegliche klinisch signifikanten Anomalien von Laborwerten zum Zeitpunkt des Screenings, die die Bewertungen der Studie beeinflussen oder ein unangemessenes Risiko für den Patienten darstellen könnten (nach Ermessen des Prüfarztes). 3. Alle folgenden abnormalen Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings: • Hämoglobin <10 g/dL • Abnormale Leberfunktion, definiert als mindestens 2 der folgenden Werte: ≥3 × oberes Limit des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) der Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST), ≥3 × ULN Alanin-Aminotransferase (ALT), ≥3 × ULN der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), ≥3 × ULN der Alkalischen-Phosphatase (ALP), oder ≥2 × ULN des Gesamt-Bilirubins. • Abnormale Leberfunktion, definiert als jede Erhöhung von ≥5 × ULN AST oder ALT • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤45 mL/min/1,73 m^2 (anhand Counahan-Barratt-Gleichung berechnet) 4. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion, pulmonale Exazerbation oder Veränderungen in der Therapie (Antibiotika eingeschlossen) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 (erste Dosisgabe der Studienmedikation). 5. Kolonisation mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abcessus) zum Zeitpunkt des Screenings. Der Prüfarzt verwendete folgende vorgeschlagenen Kriterien, um einen Patienten als frei von Kolonisation zu beurteilen:

		• Der Patient hatte mindestens zwei negative Befunde der Atemwegskulturen für die entsprechenden Erreger in den letzten 12 Monaten, ohne weitere positive Kulturen. • Die 2 negativen Atemwegskulturen sollten zeitlich mindestens 3 Monate auseinanderliegen. • Eine der beiden negativen Atemwegskulturen sollte innerhalb der letzten 6 Monate gewonnen worden sein. 6. Ein mittels standardisiertem 12-Kanal-EKG gemessener QTc-Wert >450 msec beim Screening. Wenn der QTc-Wert die 450 msec beim Screening überschritt, wurde das EKG innerhalb der Screening Periode noch zweimal wiederholt und der MW der drei QTc-Werte zur Überprüfung der Eignung des Patienten herangezogen. 7. Vorausgegangene Organ- oder hämatologische Transplantation zum Zeitpunkt des Screenings. 8. Zeitgleiche oder frühere Teilnahme an Arzneimittelstudien oder Gebrauch kommerziell erwerbbarer CFTR-Modulatoren, welche folgenden Anforderungen nicht erfüllten: • Eine Auswaschphase von 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Studienmedikation, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, musste vor dem Screening verstrichen sein. Ein längerer Zeitraum war möglich, wenn es lokale Vorschriften erforderten. • Eine Auswaschphase von 28 Tagen für Lumacaftor (LUM)/IVA (Studienmedikation) oder Orkambi® (vom Arzt verschrieben) musste vor der Visite an Tag 1 verstrichen sein. • IVA (Studienmedikation) oder Kalydeco (vom Arzt verschrieben) durfte nicht bis zur Visite an Tag 1 (Zeitpunkt der Ausgabe von IVA als Studienmedikation) eingenommen worden sein. Anmerkung: Eine bestehende Teilnahme an einer nicht-interventionellen Studie (inklusive Beobachtungsstudien) war erlaubt. 9. Gebrauch von eingeschränkter Medikation oder Nahrungsmitteln innerhalb eines festgelegten Zeitfensters vor dem Screening oder der ersten Dosis des Studienmedikaments und/oder der Unwille die Einschränkungen, wie in Tabelle 9-1 (**Teil A**) oder Tabelle 9-2 (**Teil B**) im CSR definiert, einzuhalten. 10. Vorausgegangene oder nachgewiesene Katarakt, Linsentrübung, Y-Naht oder lamellare Ringe, welche als klinisch signifikant während der ophthalmologischen Untersuchung im Rahmen des Screenings durch den Ophthalmologen eingestuft wurden (siehe Abschnitt 9.5.8.6 im CSR für Details). 11. Schwangere und stillende Frauen 12. Der Patient oder ein naher Verwandter ist Prüfer oder Zweitprüfer, wissenschaftlicher Mitarbeiter,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pharmazeut, Studienkoordinator oder ein anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 33 Zentren in zwei Ländern (USA und Kanada)
5	Intervention Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Teil A**: • Screeningphase (Tag -28 bis Tag -1) • Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 14): täglich 50 mg TEZ in Kombination mit 75 mg IVA für Personen <25 kg bei Baseline oder 150 mg IVA für Personen ≥25 kg bei Baseline, alle 12 Stunden. • Washout-Phase/ Safety Follow-up (Tag 14 bis Tag 28) **Teil B**: • Screeningphase (Tag -28 bis Tag -1) • Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 24): täglich 50 mg TEZ in Kombination mit IVA 75 mg alle 12 Stunden für Personen <40 kg bei Baseline oder täglich 10 mg TEZ in Kombination mit 150 mg IVA alle 12 Stunden bei Personen mit ≥40 kg bei Baseline. • Safety Follow-up (4 Wochen nach der letzte Gabe der Studienmedikation)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Teil A:** • Primäre Endpunkte: VX-661 und Ivacaftor PK Parameter, einschließlich der beobachteten Maximumkonzentration (C_{max}), Fläche unter der Konzentration vs. Zeit Kurve während eines Dosierungsintervalls (AUCτ). • Sekundäre Endpunkte: – M1-661, M2-661, m1-ivacaftor und m6-ivacaftor PK Parameter, einschließlich C_{max}, AUCτ – Sicherheit und Verträglichkeit von VX-661 in Kombination mit Ivacaftor gemessen durch UE, klinische Laborwerte (Serum, Hämatologie, Gerinnungswerte, Lipide, Vitamine und Urinanalyse), Standard 12-Kanal Elektrokardiogram (EKG), Vitalparameter, Pulsoximetrie und Spirometrie **Teil B:** • Primäre Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit von VX-661 in Kombination mit Ivacaftor gemessen durch UE, klinischen Laborwerten (Serum, Hämatologie, Gerinnungswerte, Lipide, Vitamine, und Urinanalyse), Standard 12-Kanal Elektrokardiogram (EKG), Vitalparameter, Pulsoximetrie und Spirometrie • Sekundäre Endpunkte: – VX-661 und Ivacaftor PK Parameter, einschließlich der beobachteten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Maximumkonzentration (C_{max}), Fläche unter der Konzentration vs. Zeit Kurve während eines Dosierungsintervalls (AUCτ) - Absolute Veränderung von FEV_1% von Baseline bis Woche 24 - Relative Veränderung von FEV_1% von Baseline bis Woche 24 - Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewicht-für-Alter z-Scores von Baseline bei Woche 24 - Absolute Veränderung der Körpergröße und Körpergröße-für-Alter z-Scores von Baseline bei Woche 24 - Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI) und BMI-für-Alter z-Scores von Baseline zu Woche 24 - Absolute Veränderung von Chlorid im Schweiß von Baseline bis Woche 4 - Absolute Veränderung von Chlorid im Schweiß von Baseline bis Woche 24 - Absolute Veränderung der Atemwegs-Domänen-Scores des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) von Baseline bis Woche 24
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Teil A:** Fallzahlberechnungen wurden durchgeführt, um die Präzision bei der Bestimmung der TEZ Clearance für beide pädiatrischen körpergewichtsbasierten Studiengruppen zu schätzen. Die Methode verwendete auf NCA (non-compartmental analysis) basierende PK Parameter wie bspw. Clearance und Volumen bei Erwachsenen unter der Annahme, dass die Variabilität der Clearance bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren in jeder Gewichtsgruppe vergleichbar ist. Die Berechnungen zeigten, dass mit Daten von 8 Personen und einer Power von 80% ein 95% Konfidenzintervall für den Schätzer des geometrischen Mittels der Clearance für TEZ von 60% bis 140% in jeder pädiatrischen Subgruppe (Kohorte) erreicht wird. Dementsprechend wurde geplant etwa 16 Personen (etwa 8 in jeder Kohorte) in Arm A einzuschließen. **Teil B:** Es war geplant, etwa 56 Personen einzuschließen. Unter der Annahme einer 10%igen Dropout-Rate, wurde geschätzt, dass etwa 50 Personen Teil B komplett abschließen. Die Inzidenz von UE ist ein wichtiger Sicherheitsendpunkt. Bei 50 Teilnehmern gibt es eine 92,3%ige Chance ein UE bei mindestens einem Teilnehmer zu beobachten, wenn die tatsächliche Inzidenzrate 5% betrüge und eine 99,5%ige Chance ein UE bei mindestens einem Teilnehmer zu beobachten, wenn die tatsächliche Inzidenzrate 10% betrüge. Diese

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wahrscheinlichkeiten wurden mit SAS unter der Annahme einer binomialen Verteilung der UE berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nach Abschluss von Arm A: Übersicht über Sicherheit, Verträglichkeit und PK Informationen durch ein internes Vertex Team, um Dosierung von VX-661 Dosierung für Arm B zu definieren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht bei Baseline ab)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht bei Baseline ab)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht bei Baseline ab)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, alle Teilnehmer wurden identisch behandelt (d. h. Dosis hängt vom Gewicht bei Baseline 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	**Primäre PK Analyse** Für die PK-Endpunkte wurden folgende Statistiken berichtet: gültige Werten (N), MW, Standardabweichung (SD), Minimum, Median, Maximum, Variationskoeffizient, geometrischer MW und Variationskoeffizient des geometrischen MW. Zusammenfassende Ergebnisse der Konzentrations-Zeitreihen wurden mit N, gesamte Werte unter dem Quantifizierungslimit, MW, SD, Minimum, Median, Maximum und Variationskoeffizient angegeben.

		Generelle Erwägungen Alle Daten der Teilnehmer, die eingeschlossen wurden oder mindesten eine Dosis der Studienmedikation erhielten wurden in Datenlisten gezeigt. **Variablen** • Kontinuierliche Variablen wurden mit folgenden deskriptiven Statistiken beschrieben: Anzahl der Teilnehmer, MW, SD, Median, Minimum und Maximum. • Kategoriale Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeiten zusammengefasst. **Definition der Behandlungsperiode** • Teil A: Vom Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Safety Follow-Up Visite oder 14 Tage nach der letzten Dosis für Patienten, die keine Safety Follow-Up Visite hatten • Teil B: Vom Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Datum des Studienabschlusses, je nachdem was zuerst eintrat. Der Studienabschluss definiert sich durch einen der folgenden Punkte: – Teilnehmer, die Teil B abschlossen und in die Erweiterungsstudie innerhalb von 28 Tagen nach der Visite an Woche 24 eingeschlossen wurden: letztes Datum der Teilnahme – Teilnehmer, die Teil B abschlossen und nicht in die Erweiterungsstudie innerhalb von 28 Tagen nach der Visite an Woche 24 eingeschlossen wurden: Safety Follow-Up Visite – Teilnehmer, die vorzeitig die Studienmedikation absetzten, aber nicht die Einverständniserklärung zurückgezogen haben: die letzte ETT Visite oder Safety Follow-Up Visite (falls notwendig) – Teilnehmer, die die Einverständniserklärung zurückgezogen haben: Datum des Rückzugs der Einverständniserklärung **Definition von Baseline** • **Teil A:** aktuellste nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Der Durchschnitt der drei EKG Messungen an Tag 1 vor Start der Behandlung wurde als EKG-Baseline-Wert herangezogen. • **Teil B:** aktuellste nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Der Durchschnitt der drei EKG Messungen an Tag 1 vor Start der Behandlung wurde als EKG-Baseline-Wert herangezogen. Für Schweißchlorid wurde der Durchschnitt der letzten Werte, gemessen am linken und rechten Arm, vor der ersten Dosis als Baseline-Wert verwendet. • **Absolute Änderung von Baseline:** berechnet als post-Baseline-Wert - Baseline-Wert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• **Relative Änderung von Baseline:** berechnet und dargestellt als Prozentsatz 100 × (post-Baseline-Wert - Baseline-Wert)/Baseline-Wert **Ungeplante Visiten** Daten von Teilnehmern an ungeplanten Visiten wurden nicht ausgewertet, sondern in Datenlisten aufgenommen mit Ausnahme der Analysen der maximalen Werte und maximalen Änderungen von Baseline während der Behandlungsphase. Werte von ungeplanten Visiten wurden nicht verwendet, um fehlende Visitenwerte zu importieren mit Ausnahme der Baselineberechnungen. **Regeln für Visitenfenster** • **Teil A:** aufgrund der kurzen Behandlungsperiode wurden keine Visitenfenster angewendet. • **Teil B:** folgende Regeln wurden für geplante und ungeplante Visiten angewendet: 1. Falls keine Messung innerhalb eines Visitenfensters vorhanden war, wurde die Datenerhebung auf fehlend gesetzt 2. Falls mehr als eine Messung innerhalb eines Visitenfensters vorhanden war, wurden folgende Regeln angewendet: - Für alle Wirksamkeitsparameter wurde der Eintrag der geplanten Visite verwendet. Anderenfalls: o Der Eintrag am nächsten zum Zieltag wurde verwendet o Falls mehrere Einträge gleichweit vom Zieltag entfernt lagen, wurde der aktuellste Eintrag verwendet o Datenerhebungen an der ETT Visite folgten den Regeln für Visitenfenstern für reguläre Visiten bis Woche 24 o Datenerhebungen an der Safety Follow-Up Visite folgten den Regeln für Visitenfenstern für reguläre Visiten, falls sie zeitlich innerhalb der oberen Grenze für das Visitenfenster von Woche 24 fielen oder verblieben als Erhebung der Safety Follow-Ups, falls sie zeitlich unter die obere Grenze für das Visitenfenster für Woche 24 fielen - Bei mehrfachen Messungen innerhalb eines Visitenfensters wurde für alle Safety-Parameter: o Der Eintrag am nächsten zum Zieltag verwendet o Der aktuellste Eintrag verwendet, falls mehrere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einträge gleichweit vom Zieltag entfernt lagen o Kein Zeitfenster für die Follow-Up Visite erstellt. Stattdessen wurde für die relevanten Analysen die nominale Visite verwendet Anmerkung: Spirometrie, BMI, Gewicht und Körpergröße wurden sowohl für Wirksamkeits- als auch für Sicherheitsziele verwendet. Diese Messungen folgten den Regeln für Visitenfenster der Wirksamkeitsparameter. **Fehlende Daten und Ausreißer** • Unvollständige/fehlende Daten wurden, falls nicht anders spezifiziert, nicht imputiert. o Ausreißer: Falls nicht anders angegeben, wurden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um statistische Ausreißer zu entdecken oder zu beseitigen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen oder adjustierte Analysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachstehende Grafik.
13a	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Teil A: 13 Teilnehmer wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Teilnehmer schlossen die Studienbehandlung ab. Teil B: 70 Teilnehmer wurden in Teil B der Studie eingeschlossen, wovon 67 (95,7%) die TEZ/IVA Behandlung abgeschlossen haben. Ein Teilnehmer schied aus der Studie aufgrund eines UE aus, zwei Teilnehmer schieden aus der Studie aufgrund eines nicht mit einem UE

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>zusammenhängenden Widerrufs ihrer Einwilligungserklärung aus.

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Arm A</td><td>Arm B</td></tr>
<tr><td></td><td>Kohorte 1 (<25 kg Körpergewicht)</td><td>Kohorte 2 (≥25 kg Körpergewicht)</td><td></td></tr>
<tr><td>Safety Set</td><td>2</td><td>11</td><td>70</td></tr>
<tr><td>PK Set</td><td>2</td><td>11</td><td>69</td></tr>
<tr><td>LCl Substudie</td><td>NA</td><td>NA</td><td>35</td></tr>
</table>
Bemerkung: Das Safety Set umfasste alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten haben; das PK Set umfasste alle Teilnehmer, die irgendeine Dosis des Prüfpräparates erhalten haben und für die die Haupt-PK-Daten als ausreichend und interpretierbar bewertet wurden; die LCI (Lungen-Clearance Index) Substudie umfasst alle Teilnehmer mit der angestrebten CFTR Mutation, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten haben und für die mindestens eine LCI Messung durchgeführt wurde (nur Arm B)</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td></td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Studieninitiierung Teil A: 11. November 2016
Studienende Teil A: 5. April 2017
Studieninitiierung Teil B: 11. November 2016
Studienende Teil B: 11. September 2018</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie wurde nach Erreichen der vorab definierten Teilnehmerzahl erfolgreich beendet.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</td></tr>
</table>

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

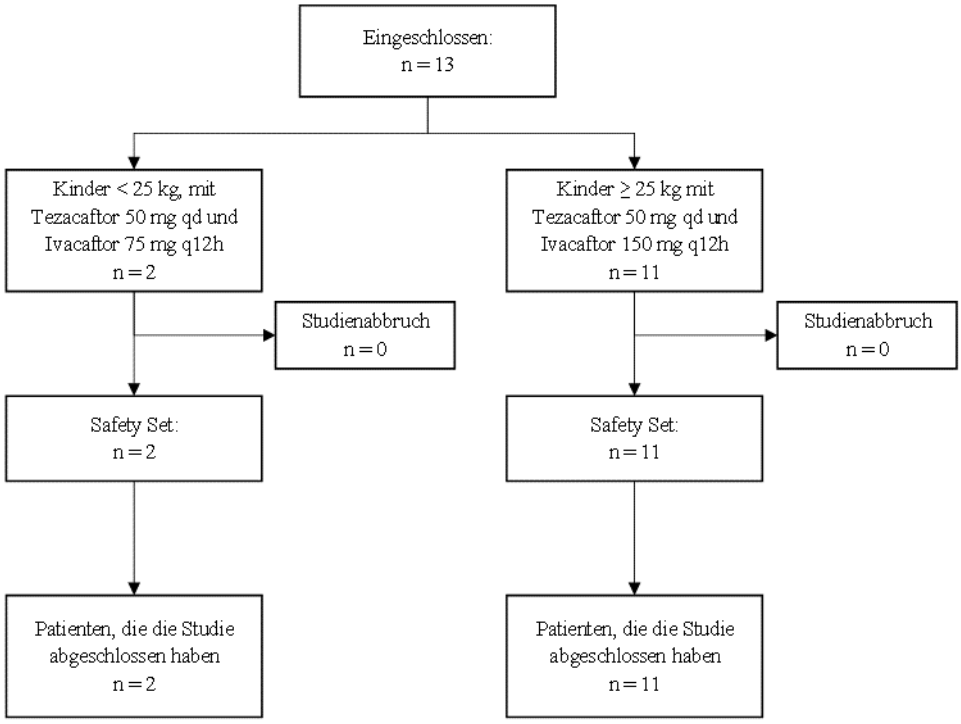


Abbildung 4-41: Flow-Chart der Studie VX15-661-113 (Teil A) – weitere Untersuchungen

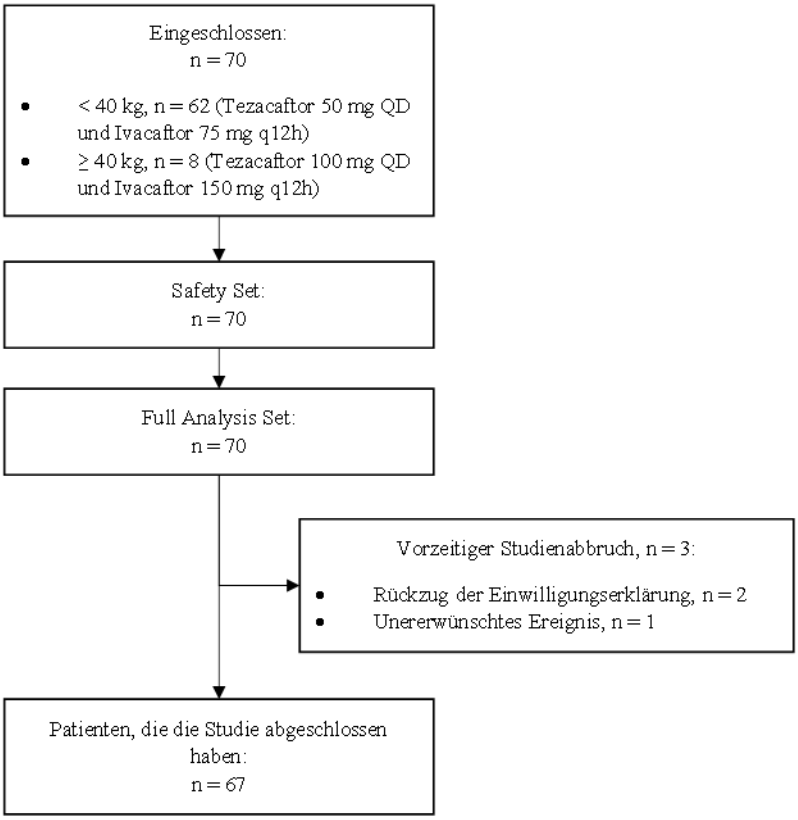


Abbildung 4-42: Flow-Chart der Studie VX15-661-113 (Teil B) – weitere Untersuchungen

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 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX18-445-106

Studie: VX18-445-106

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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 $LCI_{2,5}$**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)**
- **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 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX19-445-107

Studie: VX19-445-107

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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 (FEV_1%)**
- **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.

Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX19-445-116

Studie: VX19-445-116

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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 Randomisierungscodes erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie 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 (FEV_1%)**
- **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 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-809-109

Studie: VX14-809-109

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX14-809-109	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war zentral randomisiert. Die Randomisierung erfolgte durch validierte Software, die Geheimhaltung der Zuteilung war bis zum Ende der Studiendauer gewährleistet.

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 VX14-809-109 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen generierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war während der gesamten Studiendauer weder dem Patient noch dem Behandler bekannt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Änderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet, einzustufen.
Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 wird allerdings ausschließlich der Lumacaftor/Ivacaftor-Arm der Studie VX14-809-109 betrachtet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ist daher für diesen indirekten Vergleich nicht auszuschließen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- **Morbidität: absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter**
  - **absolute Veränderung des BMI**
  - **absolute Veränderung des BMI z-Score**
  - **absolute Veränderung des Körpergewicht 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]**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:**
  - **Anzahl der Patienten mit UE**
  - **Anzahl der Patienten mit SUE**
  - **Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT (infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose)**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse:**
  - **erhöhte Transaminasewerte**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden entweder vom Patienten oder vom behandelnden Arzt erhoben, die jeweils keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für keinen der berichteten Endpunkte liegen Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten. Für den indirekten Vergleich der Studie VX18-445-106 mit den Studien VX14-809-109 und VX13-809-011 wird allerdings ausschließlich der Lumacaftor/Ivacaftor-Arm der Studie VX14-809-109 betrachtet. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ist daher für diesen indirekten Vergleich nicht auszuschließen.

Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX13-809-011

Studie: VX13-809-011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX13-809-011	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

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 (FEV_1%)**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter**
  - **absolute Veränderung des BMI z-Score**
  - **absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score**
- **Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:**
  - **absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R [Kinder-Version]**

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 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-661-113

Studie: VX15-661-113

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX15-661-113	A
Zusätzliche Analysen der Studie VX15-661-113	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 der Lungenfunktion (FEV_1%)**
- **Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter**
  - **absolute Veränderung des BMI z-Score**
  - **absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score**
- **Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:**
  - **absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R [Kinder-Version]**

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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Table 1.1.1.1
Summary of Duration of Observation (Weeks) per Endpoint for F/F - Part B
Full Analysis Set

Duration of observation (weeks)	ELX/TEZ/IVA N = 29
Overall Study Observation Time	
n	29
Mean (SD)	28.94 (6.83)
Median	24.57
Min, Max	23.29, 41.14
Symptoms (FEV_1)	
n	29
Mean (SD)	21.99 (10.34)
Median	23.71
Min, Max	8.14, 41.14
Sweat Chloride (mmol/L)	
n	29
Mean (SD)	20.90 (11.61)
Median	23.71
Min, Max	2.14, 41.14
BMI (kg/m^2)	
n	29
Mean (SD)	18.89 (5.09)
Median	16.57
Min, Max	11.57, 24.86
CFQ-R	
n	29
Mean (SD)	23.29 (2.94)
Median	24.14
Min, Max	12.29, 24.86

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation-first dose date of study drug in Part B+1)/7
- For FEV_1, 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 1.1.1.1
Summary of Duration of Observation (Weeks) per Endpoint for F/F - Part B
Full Analysis Set

Duration of observation (weeks)	ELX/TEZ/IVA N = 29
Weight (kg)	
n	29
Mean (SD)	18.89 (5.09)
Median	16.57
Min, Max	11.57, 24.86
Height (cm)	
n	29
Mean (SD)	18.89 (5.09)
Median	16.57
Min, Max	11.57, 24.86
Modified Facial Hedonic Scale	
n	29
Mean (SD)	21.33 (4.60)
Median	24.00
Min, Max	11.57, 24.86
Pulmonary Exacerbation	
n	29
Mean (SD)	24.18 (0.44)
Median	24.14
Min, Max	23.00, 24.86
$LCI_{2.5}$	
n	28
Mean (SD)	19.49 (10.12)
Median	17.86
Min, Max	4.00, 39.29

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation-first dose date of study drug in Part B+1)/7
- For FEV_1, 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 1.1.1.1
Summary of Duration of Observation (Weeks) per Endpoint for F/F - Part B
Full Analysis Set

Duration of observation (weeks)	ELX/TEZ/IVA N = 29
Safety	
n	29
Mean (SD)	25.55 (1.90)
Median	24.57
Min, Max	23.29, 28.57

- Observation duration [weeks] is defined as (date of last observation-first dose date of study drug in Part B+1)/7
- For FEV_1, 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 1.1.2.1
Summary of Patients with ongoing Antibiotic Medications at Baseline or at Week 24 for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Baseline, N1	29
Subjects with 0 ongoing AB	19 (65.52)
Subjects with 1 ongoing AB	9 (31.03)
Subjects with ≥ 2 ongoing AB	1 (3.45)
Subjects with ≥ 1 ongoing IV AB	0
Week 24, N1	28
Subjects with 0 ongoing AB	20 (71.43)
Subjects with 1 ongoing AB	5 (17.86)
Subjects with ≥ 2 ongoing AB	3 (10.71)
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 1.1.2.2
Summary of Patients with Antibiotic Medications during the Study for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
All subjects	29
Subjects with 0 AB	7 (24.14)
Subjects with 1-3 AB	19 (65.52)
Subjects with ≥ 4 AB	3 (10.34)
Subjects with 0 IV AB	29 (100.00)
Subjects with 1 IV AB	0
Subjects with ≥ 2 IV AB	0
Subjects with 0 ongoing antibiotic medication at baseline	19
Subjects with 0 AB	7 (36.84)
Subjects with 1-3 AB	11 (57.89)
Subjects with ≥ 4 AB	1 (5.26)
Subjects with 0 IV AB	19 (100.00)
Subjects with 1 IV AB	0
Subjects with ≥ 2 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".
- 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 1.1.3.1
Summary of Patients with ongoing Physiotherapies at Baseline or at Week 24 for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Baseline, N1	29
Subjects with 0 ongoing PT	6 (20.69)
Subjects with 1 ongoing PT	20 (68.97)
Subjects with ≥ 2 ongoing PT	3 (10.34)
Week 24, N1	28
Subjects with 0 ongoing PT	6 (21.43)
Subjects with 1 ongoing PT	19 (67.86)
Subjects with ≥ 2 ongoing PT	3 (10.71)

- 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 1.1.3.2
Summary of Patients with Physiotherapies during the Study for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
All subjects	29
Subjects with 0 PT	6 (20.69)
Subjects with 1 PT	20 (68.97)
Subjects with ≥ 2 PT	3 (10.34)
Subjects with 0 ongoing physiotherapies at baseline	6
Subjects with 0 PT	6 (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 1.1.4.1
Summary of Patients with Ongoing Inhaled Medications at Baseline or at Week 24 for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Baseline, N1	29
Subjects with 0 ongoing IM	0
Subjects with 1 ongoing IM	5 (17.24)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	24 (82.76)
Week 24, N1	28
Subjects with 0 ongoing IM	0
Subjects with 1 ongoing IM	5 (17.86)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	23 (82.14)

- 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 1.1.4.2
Summary of Patients with Inhaled Medications during the Study for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
All subjects	29
Subjects with 0 IM	0
Subjects with 1 IM	5 (17.24)
Subjects with ≥ 2 IM	24 (82.76)
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.

Protocol VX18-445-106 Ages 6 to <12 years (Part B) German Reimbursement Dossier

Table 1.1.4.3

Summary of Patients with ongoing Inhaled Medications for Mucolytics at Baseline or at Week 24 for F/F - Part B

Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Baseline, N1	29
Subjects with 0 ongoing IM	3 (10.34)
Subjects with 1 ongoing IM	9 (31.03)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	17 (58.62)
Week 24, N1	28
Subjects with 0 ongoing IM	3 (10.71)
Subjects with 1 ongoing IM	9 (32.14)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	16 (57.14)

- 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 1.1.4.4
Summary of Patients with Inhaled Medications for Mucolytics during the Study for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
All subjects	29
Subjects with 0 IM	3 (10.34)
Subjects with 1 IM	8 (27.59)
Subjects with ≥ 2 IM	18 (62.07)
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 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 1.1.4.5
Summary of Patients with ongoing Inhaled Medications for Obstructive Airway Disease at Baseline or at Week 24 for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Baseline, N1	29
Subjects with 0 ongoing IM	2 (6.90)
Subjects with 1 ongoing IM	13 (44.83)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	14 (48.28)
Week 24, N1	28
Subjects with 0 ongoing IM	2 (7.14)
Subjects with 1 ongoing IM	14 (50.00)
Subjects with ≥ 2 ongoing IM	12 (42.86)

- 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 1.1.4.6
Summary of Patients with Inhaled Medications for Obstructive Airway Disease during the Study for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
All subjects	29
Subjects with 0 IM	2 (6.90)
Subjects with 1 IM	13 (44.83)
Subjects with ≥ 2 IM	14 (48.28)
Subjects with 0 ongoing inhaled medication at baseline	2
Subjects with 0 IM	2 (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 1.1.5.1
Summary of Patients with Ongoing CF-related Medications at Baseline or at Week 24 for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Baseline, N1	29
Subjects with 0 ongoing CF-related medications	0
Subjects with 1 ongoing CF-related medications	0
Subjects with 2 ongoing CF-related medications	1 (3.45)
Subjects with 3 ongoing CF-related medications	3 (10.34)
Subjects with 4 ongoing CF-related medications	4 (13.79)
Subjects with ≥5 ongoing CF-related medications	21 (72.41)
Week 24, N1	28
Subjects with 0 ongoing CF-related medications	0
Subjects with 1 ongoing CF-related medications	0
Subjects with 2 ongoing CF-related medications	1 (3.57)
Subjects with 3 ongoing CF-related medications	3 (10.71)
Subjects with 4 ongoing CF-related medications	2 (7.14)
Subjects with ≥5 ongoing CF-related medications	22 (78.57)

- 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 1.2.1.1
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV$_1$ (percentage points) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	25
mean (SD)	87.26 (18.31)
Week 24	
n	6
mean (SD)	103.00 (10.76)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	13.13 (10.04)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	25
LS mean (SE)	12.01 (1.95)
95% CI of LS mean	(7.99, 16.02)
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 ppFEV$_1$ 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 1.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	16.26 (1.61)
Week 24	
n	13
mean (SD)	17.53 (1.80)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	1.26 (0.85)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	1.14 (0.26)
95% CI of LS mean	(0.58, 1.71)
P-value	0.0008

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	-0.10 (0.61)
Week 24	
n	13
mean (SD)	0.34 (0.52)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	0.45 (0.35)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	0.41 (0.10)
95% CI of LS mean	(0.18, 0.63)
P-value	0.0018

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.4
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	26
mean (SD)	99.25 (10.79)
Week 24	
n	10
mean (SD)	33.95 (15.82)
Absolute Change at Week 24	
n	10
mean (SD)	-67.85 (13.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	26
LS mean (SE)	-68.89 (2.35)
95% CI of LS mean	(-73.87, -63.92)
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 1.2.1.5
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	-0.23 (0.59)
Week 24	
n	13
mean (SD)	0.26 (0.53)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	0.33 (0.28)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	0.23 (0.08)
95% CI of LS mean	(0.06, 0.40)
P-value	0.0110

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.6
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	-0.23 (0.91)
Week 24	
n	13
mean (SD)	0.12 (0.87)
Absolute Change at Week 24	
n	13
mean (SD)	0.01 (0.18)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	0.00 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.11, 0.11)
P-value	0.9886

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.7
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	25
mean (SD)	10.26 (3.36)
Week 24	
n	9
mean (SD)	9.27 (2.65)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-2.67 (2.32)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	23
LS mean (SE)	-2.00 (0.34)
95% CI of LS mean	(-2.69, -1.31)
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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	81.85 (12.01)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	87.16 (8.00)
	Median	87.50
	Min, max	70.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	4.86 (13.23)
	Median	4.86
	Min, max	-21.67, 26.67
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	86.21 (12.05)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	3.87 (15.63)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	84.48 (12.54)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	2.08 (15.82)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	85.49 (15.26)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (89.66)
	Mean (SD)	2.88 (18.99)
	Median	8.33
	Min, max	-58.33, 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	91.25 (10.64)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	19 (65.52)
	Mean (SD)	7.02 (16.26)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	92.22 (9.16)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	10.00 (13.06)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	88.10 (16.82)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	91.35 (13.13)
	Median	97.78
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	3.15 (7.68)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 25.93
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	88.51 (15.57)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	0.00 (6.05)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	92.34 (14.27)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	3.97 (13.26)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	90.12 (16.69)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (89.66)
	Mean (SD)	2.99 (10.21)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	95.00 (9.17)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	19 (65.52)
	Mean (SD)	4.68 (9.31)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	97.78 (6.23)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	2.96 (7.82)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	75.00 (28.15)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	83.31 (18.10)
	Median	86.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	7.72 (25.25)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 88.89
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	79.31 (28.75)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	3.57 (30.55)
	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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	80.46 (22.74)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	4.76 (29.70)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	83.95 (19.33)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (89.66)
	Mean (SD)	8.97 (29.15)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00

- 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	93.33 (13.68)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	19 (65.52)
	Mean (SD)	12.28 (22.80)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	93.33 (13.80)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	15.56 (21.33)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	90.08 (15.81)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	89.66 (12.64)
	Median	93.33
	Min, max	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	0.30 (13.46)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 30.56
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	87.74 (18.39)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	-2.78 (19.04)
	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.

Table 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	91.19 (14.96)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	1.59 (12.73)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	88.07 (16.86)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (89.66)
	Mean (SD)	0.43 (17.63)
	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.

Table 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	90.56 (13.62)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	19 (65.52)
	Mean (SD)	-1.17 (9.73)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 11.11
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	92.59 (10.84)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	3.70 (17.65)
	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.

Table 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	76.34 (13.61)
	Median	75.00
	Min, max	50.00, 95.83
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	80.27 (13.19)
	Median	82.29
	Min, max	47.22, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	3.71 (8.23)
	Median	3.75
	Min, max	-11.11, 15.83
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	78.30 (15.80)
	Median	83.33
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	1.34 (12.11)
	Median	0.00
	Min, max	-29.17, 20.83

- 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.

Table 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	80.89 (15.45)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	4.02 (11.65)
	Median	4.17
	Min, max	-20.83, 25.00
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	79.78 (14.09)
	Median	79.17
	Min, max	45.83, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (89.66)
	Mean (SD)	3.85 (10.06)
	Median	4.17
	Min, max	-16.67, 29.17

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	82.50 (12.14)
	Median	83.33
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	19 (65.52)
	Mean (SD)	3.73 (8.32)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	86.39 (13.22)
	Median	91.67
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	5.28 (7.95)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 16.67

- 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	85.32 (16.44)
	Median	88.89
	Min, max	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	85.73 (14.68)
	Median	90.74
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	0.60 (15.30)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 40.28
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	86.78 (14.73)
	Median	88.89
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	0.99 (16.64)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	89.27 (16.46)
	Median	100.00
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	3.57 (21.34)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 72.22
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	79.84 (21.14)
	Median	88.89
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (89.66)
	Mean (SD)	-4.70 (15.92)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 16.67

- 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	85.83 (18.25)
	Median	94.44
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	19 (65.52)
	Mean (SD)	0.29 (18.28)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 38.89
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	90.00 (13.15)
	Median	100.00
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	-0.74 (8.62)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 11.11

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	67.18 (13.68)
	Median	66.67
	Min, max	42.86, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	71.52 (13.96)
	Median	68.25
	Min, max	41.67, 90.48
Average change through Week 24	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	3.96 (11.98)
	Median	2.14
	Min, max	-20.24, 25.71
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	71.76 (16.29)
	Median	76.19
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	4.08 (12.28)
	Median	7.14
	Min, max	-23.81, 23.81

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	76.30 (14.71)
	Median	80.95
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	8.28 (14.45)
	Median	7.14
	Min, max	-23.81, 33.33
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	70.72 (16.95)
	Median	71.43
	Min, max	23.81, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (89.66)
	Mean (SD)	3.85 (13.93)
	Median	4.76
	Min, max	-23.81, 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	73.76 (20.10)
	Median	78.10
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	19 (65.52)
	Mean (SD)	4.96 (18.68)
	Median	3.81
	Min, max	-28.57, 38.10
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	57.56 (15.23)
	Median	52.38
	Min, max	28.57, 85.71
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	-9.43 (18.97)
	Median	-4.76
	Min, max	-52.38, 14.29

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	73.02 (22.92)
	Median	77.78
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	76.88 (17.45)
	Median	77.78
	Min, max	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	3.34 (17.09)
	Median	0.00
	Min, max	-28.89, 52.78
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	70.50 (24.18)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	-3.57 (18.16)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	81.23 (19.72)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	28 (96.55)
	Mean (SD)	7.54 (25.85)
	Median	5.56
	Min, max	-44.44, 88.89
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	73.25 (22.70)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	26 (89.66)
	Mean (SD)	1.71 (20.77)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 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 1.2.1.8.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	80.56 (19.70)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	19 (65.52)
	Mean (SD)	6.43 (22.93)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 77.78
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	86.67 (14.67)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	5.93 (16.19)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 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 1.2.1.8.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	28
mean (SD)	81.85 (12.01)
Week 24	
n	15
mean (SD)	92.22 (9.16)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	10.00 (13.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	28
LS mean (SE)	5.59 (1.45)
95% CI of LS mean	(2.59, 8.59)
P-value	0.0008

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.8.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	28
mean (SD)	88.10 (16.82)
Week 24	
n	15
mean (SD)	97.78 (6.23)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	2.96 (7.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	28
LS mean (SE)	3.54 (1.16)
95% CI of LS mean	(1.16, 5.93)
P-value	0.0051

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.8.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	28
mean (SD)	75.00 (28.15)
Week 24	
n	15
mean (SD)	93.33 (13.80)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	15.56 (21.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	28
LS mean (SE)	9.56 (2.49)
95% CI of LS mean	(4.39, 14.72)
P-value	0.0009

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.8.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	28
mean (SD)	90.08 (15.81)
Week 24	
n	15
mean (SD)	92.59 (10.84)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	3.70 (17.65)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	28
LS mean (SE)	-0.95 (2.48)
95% CI of LS mean	(-6.13, 4.22)
P-value	0.7048

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.8.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	28
mean (SD)	76.34 (13.61)
Week 24	
n	15
mean (SD)	86.39 (13.22)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	5.28 (7.95)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	28
LS mean (SE)	3.48 (1.47)
95% CI of LS mean	(0.47, 6.50)
P-value	0.0253

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.8.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	28
mean (SD)	85.32 (16.44)
Week 24	
n	15
mean (SD)	90.00 (13.15)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	-0.74 (8.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	28
LS mean (SE)	0.82 (2.25)
95% CI of LS mean	(-3.81, 5.46)
P-value	0.7169

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.8.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	28
mean (SD)	67.18 (13.68)
Week 24	
n	15
mean (SD)	57.56 (15.23)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	-9.43 (18.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	28
LS mean (SE)	2.60 (2.39)
95% CI of LS mean	(-2.33, 7.53)
P-value	0.2879

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.8.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	28
mean (SD)	73.02 (22.92)
Week 24	
n	15
mean (SD)	86.67 (14.67)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	5.93 (16.19)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	28
LS mean (SE)	4.65 (2.56)
95% CI of LS mean	(-0.62, 9.92)
P-value	0.0813

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.9
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	16 (55.17)

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 1.2.1.10
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (17.24)
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (6.90)
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (31.03)
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (6.90)
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (10.34)
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	3 (10.34)
Social	
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (20.69)
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	6 (20.69)

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	82.38 (13.69)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	88.96 (7.82)
	Median	88.89
	Min, max	70.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	6.58 (13.96)
	Median	4.17
	Min, max	-17.78, 41.67
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	87.36 (13.60)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	4.98 (17.53)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	87.74 (14.35)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	5.36 (18.39)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 38.89
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	83.70 (17.33)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	1.81 (21.27)
	Median	5.56
	Min, max	-61.11, 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	92.22 (8.34)
	Median	94.44
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	10.00 (13.56)
	Median	5.56
	Min, max	-5.56, 50.00
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	96.67 (4.09)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	14.81 (9.55)
	Median	16.67
	Min, max	0.00, 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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	79.31 (24.07)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	80.66 (21.22)
	Median	91.11
	Min, max	29.63, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	1.35 (13.29)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 31.11
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	75.48 (26.62)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	-3.83 (14.93)
	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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	79.50 (22.96)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	0.19 (15.75)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	80.66 (24.19)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	2.06 (13.09)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	87.22 (18.12)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	5.56 (19.58)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	91.11 (12.03)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	6.67 (23.68)
	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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	71.65 (19.83)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	82.39 (16.02)
	Median	86.67
	Min, max	37.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	10.74 (14.72)
	Median	8.89
	Min, max	-13.89, 44.44
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	82.18 (18.27)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	10.54 (15.74)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	81.03 (21.39)
	Median	88.89
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	9.39 (19.87)
	Median	11.11
	Min, max	-38.89, 55.56
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	81.07 (18.44)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	10.70 (17.29)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	85.00 (17.01)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	11.67 (12.73)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	85.19 (14.95)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	11.11 (15.71)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	77.59 (27.20)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (21.12)
	Median	91.67
	Min, max	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	3.90 (20.61)
	Median	0.00
	Min, max	-37.50, 54.17
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	79.89 (22.44)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	2.30 (26.62)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 83.33

- 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	81.03 (26.62)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	3.45 (26.49)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	79.01 (23.84)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	3.09 (19.08)
	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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	78.33 (24.24)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	2.50 (16.47)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	90.00 (13.80)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	8.89 (15.26)
	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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	86.67 (12.08)
	Median	86.67
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	88.64 (8.48)
	Median	91.11
	Min, max	72.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	1.97 (7.41)
	Median	1.33
	Min, max	-11.11, 23.33
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	88.05 (10.60)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	1.38 (8.98)
	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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	90.06 (8.64)
	Median	91.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	3.39 (8.96)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	89.14 (9.63)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	2.72 (8.32)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	90.33 (9.04)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	2.67 (8.76)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	85.33 (13.38)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	-3.11 (9.72)
	Median	-6.67
	Min, max	-26.67, 13.33

- 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (15.71)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	87.33 (9.36)
	Median	88.89
	Min, max	64.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	9.55 (13.55)
	Median	8.33
	Min, max	-11.11, 48.15
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	83.91 (14.42)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	6.13 (13.80)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	90.80 (11.14)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	13.03 (13.95)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 55.56
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	86.42 (13.55)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	9.05 (18.24)
	Median	11.11
	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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	86.67 (14.69)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	7.78 (21.96)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 44.44
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	89.63 (12.22)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	8.89 (12.03)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 22.22

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	88.79 (11.25)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	92.17 (8.70)
	Median	95.83
	Min, max	70.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	3.38 (9.98)
	Median	1.39
	Min, max	-16.67, 25.00
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	92.96 (8.99)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	4.17 (9.51)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	93.82 (7.84)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	5.03 (9.28)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	89.20 (16.92)
	Median	95.83
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	0.46 (16.44)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 29.17

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	92.92 (10.39)
	Median	97.92
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	1.67 (11.10)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 29.17
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	90.28 (10.64)
	Median	91.67
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	1.94 (11.67)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 29.17

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	81.03 (15.73)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	84.77 (12.94)
	Median	85.42
	Min, max	48.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	3.74 (15.31)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 43.33
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	84.48 (16.17)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	3.45 (16.89)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (17.54)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	2.30 (20.64)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	84.57 (13.62)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	4.32 (16.88)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	86.67 (14.91)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	6.25 (19.09)
	Median	4.17
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	86.67 (17.76)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	3.33 (14.36)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	58.24 (19.39)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 88.89
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	62.89 (18.31)
	Median	58.33
	Min, max	29.63, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	4.66 (18.60)
	Median	5.56
	Min, max	-48.15, 30.56
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	61.30 (22.15)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	3.07 (23.17)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	60.92 (21.95)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	2.68 (20.93)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	59.67 (18.78)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	0.82 (19.71)
	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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	68.89 (18.59)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	10.56 (16.71)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	68.15 (23.71)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	11.85 (22.80)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	72.18 (13.81)
	Median	73.33
	Min, max	26.67, 93.33
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	76.28 (9.98)
	Median	75.56
	Min, max	62.67, 98.67
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	4.09 (10.97)
	Median	5.33
	Min, max	-13.33, 41.33
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	75.75 (14.82)
	Median	73.33
	Min, max	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	3.56 (18.64)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	77.70 (13.37)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	5.52 (13.58)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 46.67
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	74.32 (14.17)
	Median	73.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	2.72 (11.29)
	Median	6.67
	Min, max	-20.00, 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.

Table 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	75.67 (11.90)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	3.67 (13.59)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 40.00
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	80.44 (11.40)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	7.11 (15.01)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 46.67

- 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	58.62 (32.92)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	74.16 (19.26)
	Median	66.67
	Min, max	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	15.54 (26.21)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 73.33
Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	74.71 (29.08)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	16.09 (34.06)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00

- 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	73.56 (27.28)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	29 (100.00)
	Mean (SD)	14.94 (26.10)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	70.37 (31.12)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	27 (93.10)
	Mean (SD)	13.58 (38.41)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00

- 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 1.2.1.11.1
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 29
Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	71.67 (29.17)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	20 (68.97)
	Mean (SD)	18.33 (39.70)
	Median	16.67
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	84.44 (24.77)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	15 (51.72)
	Mean (SD)	22.22 (34.88)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 100.00

- 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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	82.38 (13.69)
Week 24	
n	15
mean (SD)	96.67 (4.09)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	14.81 (9.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	7.02 (1.37)
95% CI of LS mean	(4.20, 9.84)
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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	79.31 (24.07)
Week 24	
n	15
mean (SD)	91.11 (12.03)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	6.67 (23.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	2.59 (2.34)
95% CI of LS mean	(-2.24, 7.43)
P-value	0.2792

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	71.65 (19.83)
Week 24	
n	15
mean (SD)	85.19 (14.95)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	11.11 (15.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	10.68 (2.14)
95% CI of LS mean	(6.29, 15.08)
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 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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	77.59 (27.20)
Week 24	
n	15
mean (SD)	90.00 (13.80)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	8.89 (15.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	4.09 (2.79)
95% CI of LS mean	(-1.63, 9.81)
P-value	0.1537

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	86.67 (12.08)
Week 24	
n	15
mean (SD)	85.33 (13.38)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	-3.11 (9.72)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	1.79 (0.94)
95% CI of LS mean	(-0.16, 3.74)
P-value	0.0701

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	77.78 (15.71)
Week 24	
n	15
mean (SD)	89.63 (12.22)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	8.89 (12.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	9.74 (1.65)
95% CI of LS mean	(6.32, 13.17)
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 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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	88.79 (11.25)
Week 24	
n	15
mean (SD)	90.28 (10.64)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	1.94 (11.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	3.20 (1.50)
95% CI of LS mean	(0.12, 6.27)
P-value	0.0424

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	81.03 (15.73)
Week 24	
n	15
mean (SD)	86.67 (17.76)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	3.33 (14.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	3.58 (2.28)
95% CI of LS mean	(-1.11, 8.27)
P-value	0.1286

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	58.24 (19.39)
Week 24	
n	15
mean (SD)	68.15 (23.71)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	11.85 (22.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	6.04 (3.18)
95% CI of LS mean	(-0.51, 12.58)
P-value	0.0690

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	72.18 (13.81)
Week 24	
n	15
mean (SD)	80.44 (11.40)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	7.11 (15.01)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	4.72 (1.48)
95% CI of LS mean	(1.69, 7.76)
P-value	0.0036

- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.1.11.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Baseline	
n	29
mean (SD)	58.62 (32.92)
Week 24	
n	15
mean (SD)	84.44 (24.77)
Absolute Change at Week 24	
n	15
mean (SD)	22.22 (34.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	29
LS mean (SE)	17.94 (2.94)
95% CI of LS mean	(11.89, 24.00)
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 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 1.2.1.12
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	15 (51.72)

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 1.2.1.13
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Respiration	
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (27.59)
Body	
≥15 Absolute Change through Week 24	4 (13.79)
Digestion	
≥15 Absolute Change through Week 24	9 (31.03)
Eat	
≥15 Absolute Change through Week 24	7 (24.14)
Emotion	
≥15 Absolute Change through Week 24	1 (3.45)
Health Perceptions	
≥15 Absolute Change through Week 24	10 (34.48)
Physical	
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (17.24)
School	
≥15 Absolute Change through Week 24	5 (17.24)
Treatment Burden	
≥15 Absolute Change through Week 24	8 (27.59)
Vitality	
≥15 Absolute Change through Week 24	2 (6.90)
Weight	
≥15 Absolute Change through Week 24	14 (48.28)

- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Table 1.2.1.14
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29
Total number of days (years) of the PEx analysis period	4909 (14.6)
Pulmonary exacerbations	
Number of subjects with events, n (%)	0
Total number of events	0
Observed event rate per year	0
Pulmonary exacerbations requiring hospitalization	
Number of subjects with events, n (%)	0
Total number of events	0
Observed event rate per year	0
Pulmonary exacerbations requiring IV antibiotic therapy	
Number of subjects with events, n (%)	0
Total number of events	0
Observed event rate per year	0

- 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 1.2.1.15.1
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation	
Overall	
Subjects with Events	0
Subjects Censored	29 (100.00)
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 1.2.1.16.1
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation	
Overall	
Subjects with Events	0
Subjects Censored	29 (100.00)
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 1.2.1.17.1
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Any Pulmonary Exacerbation	
Overall	
Subjects with Events	0
Subjects Censored	29 (100.00)
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 1.2.2.1.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV$_1$ (percentage points) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV$_1$ at baseline (≤90% vs. >90%)	0.3233
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.0581
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.2706
Sex (Male vs. Female)	0.7283
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
LCI$_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.1177
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.4460

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 ppFEV$_1$ as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV$_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV$_1$ at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	71.40 (12.45)
Week 24	
n	3
mean (SD)	94.66 (6.33)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	20.19 (4.98)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	20.13 (3.55)
95% CI of LS mean	(12.35, 27.90)
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 ppFEV$_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV$_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV$_1$ at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	101.89 (6.68)
Week 24	
n	3
mean (SD)	111.34 (6.40)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	6.07 (8.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	4.79 (1.82)
95% CI of LS mean	(0.84, 8.74)
P-value	0.0214

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV$_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	15
mean (SD)	83.13 (19.53)
Week 24	
n	4
mean (SD)	99.93 (10.76)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	12.23 (10.35)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	8.45 (2.83)
95% CI of LS mean	(2.40, 14.51)
P-value	0.0096

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline $ppFEV_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	10
mean (SD)	93.45 (15.14)
Week 24	
n	2
mean (SD)	109.14 (10.89)
Absolute Change at Week 24	
n	2
mean (SD)	14.93 (13.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	16.45 (2.12)
95% CI of LS mean	(11.69, 21.20)
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 $ppFEV_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	10
mean (SD)	81.41 (15.68)
Week 24	
n	1
mean (SD)	101.44 (-)
Absolute Change at Week 24	
n	1
mean (SD)	24.22 (-)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	10.11 (4.01)
95% CI of LS mean	(1.35, 18.88)
P-value	0.0273

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline $ppFEV_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV$_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	91.16 (19.38)
Week 24	
n	5
mean (SD)	103.31 (12.00)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	10.91 (9.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	14.31 (2.16)
95% CI of LS mean	(9.68, 18.94)
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 ppFEV$_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV$_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	9
mean (SD)	85.95 (20.08)
Week 24	
n	2
mean (SD)	114.85 (2.82)
Absolute Change at Week 24	
n	2
mean (SD)	10.37 (6.69)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	9
LS mean (SE)	12.46 (2.80)
95% CI of LS mean	(6.02, 18.90)
P-value	0.0021

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline ppFEV$_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	87.99 (17.88)
Week 24	
n	4
mean (SD)	97.08 (7.07)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	14.51 (12.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	12.20 (2.47)
95% CI of LS mean	(6.95, 17.44)
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 $ppFEV_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline $ppFEV_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 $ppFEV_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	10
mean (SD)	96.53 (16.25)
Week 24	
n	2
mean (SD)	110.59 (8.85)
Absolute Change at Week 24	
n	2
mean (SD)	1.56 (5.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	5.57 (2.31)
95% CI of LS mean	(0.42, 10.72)
P-value	0.0366

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- MMRM included data from all available visits up to Week 24 in Part B, with visit as fixed effect and baseline $ppFEV_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	81.79 (19.02)
Week 24	
n	4
mean (SD)	99.21 (10.46)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	18.91 (4.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	15.05 (2.66)
95% CI of LS mean	(9.17, 20.93)
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 $ppFEV_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in ppFEV$_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	10
mean (SD)	88.20 (16.85)
Week 24	
n	4
mean (SD)	104.06 (9.65)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	10.49 (11.52)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	13.70 (1.64)
95% CI of LS mean	(9.97, 17.43)
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 ppFEV$_1$ 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 1.2.2.1.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $ppFEV_1$ (percentage points) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	15
mean (SD)	86.63 (19.77)
Week 24	
n	2
mean (SD)	100.89 (16.93)
Absolute Change at Week 24	
n	2
mean (SD)	18.41 (4.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	11.14 (3.20)
95% CI of LS mean	(4.39, 17.89)
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 $ppFEV_1$ 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 1.2.2.2.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.8760
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.1748
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.4847
Sex (Male vs. Female)	0.3143
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.6131
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.6279

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	16.24 (1.26)
Week 24	
n	5
mean (SD)	17.34 (1.59)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.95 (0.47)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.87 (0.19)
95% CI of LS mean	(0.49, 1.25)
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 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	15.88 (1.57)
Week 24	
n	8
mean (SD)	17.66 (2.02)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	1.46 (1.00)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	1.44 (0.20)
95% CI of LS mean	(1.03, 1.84)
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 BMI as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	15.30 (1.07)
Week 24	
n	6
mean (SD)	16.67 (0.76)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	1.33 (0.80)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	6
LS mean (SE)	1.30 (0.21)
95% CI of LS mean	(0.89, 1.71)
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 BMI as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	17.44 (1.38)
Week 24	
n	7
mean (SD)	18.28 (2.14)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	1.20 (0.95)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	7
LS mean (SE)	0.96 (0.23)
95% CI of LS mean	(0.51, 1.42)
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 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	16.78 (1.97)
Week 24	
n	3
mean (SD)	19.69 (2.63)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	1.56 (1.03)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	3
LS mean (SE)	1.39 (0.23)
95% CI of LS mean	(0.94, 1.84)
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 BMI as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	15.77 (1.02)
Week 24	
n	10
mean (SD)	16.89 (0.88)
Absolute Change at Week 24	
n	10
mean (SD)	1.17 (0.83)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	0.90 (0.24)
95% CI of LS mean	(0.39, 1.41)
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 BMI as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	17.30 (1.64)
Week 24	
n	5
mean (SD)	18.29 (2.73)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	1.09 (1.02)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.88 (0.23)
95% CI of LS mean	(0.42, 1.34)
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 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	15.52 (1.14)
Week 24	
n	8
mean (SD)	17.06 (0.79)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	1.37 (0.78)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	1.32 (0.29)
95% CI of LS mean	(0.57, 2.06)
P-value	0.0058

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	16.30 (1.93)
Week 24	
n	4
mean (SD)	18.30 (2.72)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	1.44 (1.44)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	4
LS mean (SE)	1.35 (0.25)
95% CI of LS mean	(0.85, 1.86)
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 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	16.07 (0.98)
Week 24	
n	9
mean (SD)	17.20 (1.29)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	1.19 (0.54)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	9
LS mean (SE)	0.95 (0.21)
95% CI of LS mean	(0.44, 1.45)
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 BMI as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	16.94 (1.78)
Week 24	
n	8
mean (SD)	18.09 (2.09)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	1.47 (1.01)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	1.43 (0.20)
95% CI of LS mean	(1.03, 1.83)
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 1.2.2.2.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	15.84 (1.39)
Week 24	
n	5
mean (SD)	16.65 (0.71)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.94 (0.43)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.75 (0.19)
95% CI of LS mean	(0.37, 1.13)
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 1.2.2.3.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.9734
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.1045
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.4676
Sex (Male vs. Female)	0.2540
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.5488
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.8612

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	-0.03 (0.62)
Week 24	
n	5
mean (SD)	0.33 (0.58)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.31 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.31 (0.09)
95% CI of LS mean	(0.13, 0.49)
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 BMI z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	-0.27 (0.58)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.35 (0.52)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.53 (0.41)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.52 (0.10)
95% CI of LS mean	(0.31, 0.72)
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 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	-0.28 (0.65)
Week 24	
n	6
mean (SD)	0.34 (0.31)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.60 (0.37)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	6
LS mean (SE)	0.58 (0.10)
95% CI of LS mean	(0.38, 0.78)
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 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	0.12 (0.50)
Week 24	
n	7
mean (SD)	0.34 (0.68)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	0.31 (0.29)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	7
LS mean (SE)	0.25 (0.09)
95% CI of LS mean	(0.07, 0.42)
P-value	0.0061

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	0.07 (0.73)
Week 24	
n	3
mean (SD)	0.71 (0.94)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	0.34 (0.19)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	3
LS mean (SE)	0.39 (0.11)
95% CI of LS mean	(0.17, 0.60)
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 BMI z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	-0.26 (0.46)
Week 24	
n	10
mean (SD)	0.23 (0.32)
Absolute Change at Week 24	
n	10
mean (SD)	0.48 (0.39)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	0.37 (0.10)
95% CI of LS mean	(0.15, 0.59)
P-value	0.0036

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	0.27 (0.47)
Week 24	
n	5
mean (SD)	0.47 (0.72)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.28 (0.27)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.21 (0.11)
95% CI of LS mean	(0.00, 0.43)
P-value	0.0504

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	-0.36 (0.58)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.26 (0.38)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.55 (0.36)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.48 (0.16)
95% CI of LS mean	(0.11, 0.85)
P-value	0.0177

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	-0.18 (0.63)
Week 24	
n	4
mean (SD)	0.45 (0.74)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	0.43 (0.58)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	4
LS mean (SE)	0.45 (0.13)
95% CI of LS mean	(0.19, 0.72)
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 BMI z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	-0.10 (0.42)
Week 24	
n	9
mean (SD)	0.29 (0.43)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	0.45 (0.24)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	9
LS mean (SE)	0.33 (0.09)
95% CI of LS mean	(0.10, 0.55)
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 BMI z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	0.11 (0.56)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.44 (0.59)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.49 (0.42)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.50 (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 1.2.2.3.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in BMI Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	-0.23 (0.62)
Week 24	
n	5
mean (SD)	0.17 (0.36)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.37 (0.21)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.31 (0.11)
95% CI of LS mean	(0.10, 0.52)
P-value	0.0038

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.4.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.8689
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.4010
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.2909
Sex (Male vs. Female)	0.8677
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.3381
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.0543

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	11
mean (SD)	97.23 (12.99)
Week 24	
n	4
mean (SD)	39.13 (15.34)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	-63.75 (8.41)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	-65.75 (2.35)
95% CI of LS mean	(-70.80, -60.69)
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 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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	12
mean (SD)	100.46 (9.51)
Week 24	
n	6
mean (SD)	30.50 (16.54)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-70.58 (16.66)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-71.00 (0.00)
95% CI of LS mean	--
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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	14
mean (SD)	98.18 (13.46)
Week 24	
n	5
mean (SD)	36.00 (15.00)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-67.40 (10.65)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	-66.45 (2.09)
95% CI of LS mean	(-70.84, -62.06)
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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	12
mean (SD)	100.50 (6.89)
Week 24	
n	5
mean (SD)	31.90 (18.10)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-68.30 (17.73)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-68.98 (3.39)
95% CI of LS mean	(-76.40, -61.55)
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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	12
mean (SD)	98.17 (11.12)
Week 24	
n	1
mean (SD)	25.00 (-)
Absolute Change at Week 24	
n	1
mean (SD)	-74.50 (-)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-70.80 (3.62)
95% CI of LS mean	(-78.20, -63.40)
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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	14
mean (SD)	100.18 (10.83)
Week 24	
n	9
mean (SD)	34.94 (16.45)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-67.11 (14.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	-66.89 (2.86)
95% CI of LS mean	(-73.11, -60.67)
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 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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	97.38 (9.56)
Week 24	
n	3
mean (SD)	40.00 (18.33)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	-63.83 (23.35)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-67.92 (3.44)
95% CI of LS mean	(-75.28, -60.56)
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 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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	14
mean (SD)	100.86 (11.86)
Week 24	
n	7
mean (SD)	31.36 (15.40)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-69.57 (9.60)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	-68.95 (2.79)
95% CI of LS mean	(-75.20, -62.70)
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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	12
mean (SD)	101.75 (7.96)
Week 24	
n	3
mean (SD)	40.17 (18.11)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	-63.00 (22.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-67.06 (3.22)
95% CI of LS mean	(-74.03, -60.08)
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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	10
mean (SD)	96.60 (11.95)
Week 24	
n	7
mean (SD)	31.29 (15.44)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-69.93 (9.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	-65.85 (2.87)
95% CI of LS mean	(-72.50, -59.20)
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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	10
mean (SD)	99.75 (11.54)
Week 24	
n	5
mean (SD)	36.00 (22.40)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-66.40 (17.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	-69.55 (3.66)
95% CI of LS mean	(-77.83, -61.27)
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 1.2.2.4.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	16
mean (SD)	98.94 (10.68)
Week 24	
n	5
mean (SD)	31.90 (7.14)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-69.30 (10.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	-66.82 (1.98)
95% CI of LS mean	(-70.91, -62.73)
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 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 1.2.2.5.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.6148
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.3132
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.5626
Sex (Male vs. Female)	0.2188
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.7380
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.7720

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	-0.27 (0.71)
Week 24	
n	5
mean (SD)	0.17 (0.85)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.28 (0.17)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.22 (0.06)
95% CI of LS mean	(0.10, 0.35)
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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	-0.18 (0.45)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.31 (0.26)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.36 (0.33)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.38 (0.07)
95% CI of LS mean	(0.25, 0.52)
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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	-0.45 (0.52)
Week 24	
n	6
mean (SD)	0.11 (0.45)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.51 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	6
LS mean (SE)	0.48 (0.07)
95% CI of LS mean	(0.35, 0.62)
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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	0.04 (0.59)
Week 24	
n	7
mean (SD)	0.38 (0.60)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	0.18 (0.25)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	7
LS mean (SE)	0.17 (0.06)
95% CI of LS mean	(0.04, 0.29)
P-value	0.0103

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	-0.18 (0.71)
Week 24	
n	3
mean (SD)	0.55 (0.93)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	0.24 (0.23)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	3
LS mean (SE)	0.23 (0.07)
95% CI of LS mean	(0.09, 0.37)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	-0.28 (0.49)
Week 24	
n	10
mean (SD)	0.17 (0.39)
Absolute Change at Week 24	
n	10
mean (SD)	0.36 (0.29)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	0.35 (0.10)
95% CI of LS mean	(0.12, 0.57)
P-value	0.0053

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	0.08 (0.68)
Week 24	
n	5
mean (SD)	0.65 (0.51)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.16 (0.28)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.16 (0.08)
95% CI of LS mean	(0.00, 0.31)
P-value	0.0456

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	-0.46 (0.42)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.01 (0.40)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.44 (0.22)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.42 (0.16)
95% CI of LS mean	(-0.12, 0.96)
P-value	0.0886

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	-0.36 (0.65)
Week 24	
n	4
mean (SD)	0.38 (0.35)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	0.30 (0.49)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	4
LS mean (SE)	0.31 (0.09)
95% CI of LS mean	(0.12, 0.50)
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 weight z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	-0.16 (0.61)
Week 24	
n	9
mean (SD)	0.20 (0.61)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	0.35 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	9
LS mean (SE)	0.29 (0.06)
95% CI of LS mean	(0.14, 0.45)
P-value	0.0031

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	-0.06 (0.65)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.21 (0.65)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.35 (0.31)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.36 (0.06)
95% CI of LS mean	(0.25, 0.47)
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 1.2.2.5.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Weight Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	-0.34 (0.55)
Week 24	
n	5
mean (SD)	0.34 (0.31)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.30 (0.23)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.25 (0.07)
95% CI of LS mean	(0.11, 0.39)
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 weight z-score as covariate.
- N/C: model does not converge.

Table 1.2.2.6.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.8603
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.5047
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.5765
Sex (Male vs. Female)	0.3754
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.1207
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.3986

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	-0.34 (1.09)
Week 24	
n	5
mean (SD)	0.04 (1.07)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.08 (0.24)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.01 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.11, 0.12)
P-value	0.9129

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	0.03 (0.78)
Week 24	
n	8
mean (SD)	0.16 (0.79)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.03 (0.13)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	-0.02 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.09, 0.05)
P-value	0.5513

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	-0.47 (0.85)
Week 24	
n	6
mean (SD)	-0.23 (0.67)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.15 (0.11)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	6
LS mean (SE)	0.07 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.02, 0.17)
P-value	0.1356

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	0.07 (0.93)
Week 24	
n	7
mean (SD)	0.41 (0.95)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-0.11 (0.13)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	7
LS mean (SE)	-0.03 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.11, 0.06)
P-value	0.5415

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	-0.34 (1.02)
Week 24	
n	3
mean (SD)	0.22 (1.34)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	-0.11 (0.14)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	3
LS mean (SE)	-0.10 (0.07)
95% CI of LS mean	(-0.24, 0.04)
P-value	0.1744

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	-0.12 (0.82)
Week 24	
n	10
mean (SD)	0.09 (0.77)
Absolute Change at Week 24	
n	10
mean (SD)	0.05 (0.18)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	0.05 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.09, 0.19)
P-value	0.4629

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	-0.10 (1.20)
Week 24	
n	5
mean (SD)	0.65 (1.07)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-0.10 (0.15)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	-0.05 (0.06)
95% CI of LS mean	(-0.18, 0.07)
P-value	0.3966

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	-0.32 (0.68)
Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.22 (0.55)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.08 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	0.04 (0.04)
95% CI of LS mean	(-0.04, 0.12)
P-value	0.3664

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	-0.35 (0.98)
Week 24	
n	4
mean (SD)	0.09 (1.17)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	-0.09 (0.11)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	4
LS mean (SE)	-0.05 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.16, 0.05)
P-value	0.3060

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	-0.03 (0.87)
Week 24	
n	9
mean (SD)	0.13 (0.78)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	0.06 (0.19)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	9
LS mean (SE)	0.11 (0.07)
95% CI of LS mean	(-0.06, 0.28)
P-value	0.1538

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	-0.15 (1.02)
Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.10 (0.94)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.03 (0.16)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	-0.04 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.15, 0.07)
P-value	0.5014

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.6.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in Height Z-score at Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	-0.27 (0.87)
Week 24	
n	5
mean (SD)	0.47 (0.67)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.08 (0.20)
Absolute Change at Week 24 (MMRM)	
n	5
LS mean (SE)	0.06 (0.05)
95% CI of LS mean	(-0.04, 0.16)
P-value	0.2413

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.7.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.4628
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.4853
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.3811
Sex (Male vs. Female)	0.2025
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.5377
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.6583

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- 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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	9
mean (SD)	13.06 (3.62)
Week 24	
n	5
mean (SD)	10.03 (3.43)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-3.29 (1.53)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	9
LS mean (SE)	-1.73 (1.12)
95% CI of LS mean	(-4.38, 0.91)
P-value	0.1653

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	9.01 (2.01)
Week 24	
n	4
mean (SD)	8.31 (0.92)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	-1.89 (3.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-2.13 (0.23)
95% CI of LS mean	(-2.63, -1.63)
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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	13
mean (SD)	10.04 (2.70)
Week 24	
n	5
mean (SD)	9.13 (3.51)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-2.46 (2.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-1.82 (0.47)
95% CI of LS mean	(-2.83, -0.81)
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 $LCI_{2.5}$ 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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	12
mean (SD)	10.50 (4.07)
Week 24	
n	4
mean (SD)	9.44 (1.48)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	-2.92 (2.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	10
LS mean (SE)	-2.03 (0.37)
95% CI of LS mean	(-2.83, -1.23)
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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	10
mean (SD)	10.71 (4.33)
Week 24	
n	2
mean (SD)	10.52 (1.07)
Absolute Change at Week 24	
n	2
mean (SD)	-3.42 (2.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	-1.95 (0.51)
95% CI of LS mean	(-3.07, -0.84)
P-value	0.0028

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	9.96 (2.65)
Week 24	
n	7
mean (SD)	8.91 (2.91)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-2.45 (2.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-1.70 (0.38)
95% CI of LS mean	(-2.50, -0.90)
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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	10
mean (SD)	9.51 (2.58)
Week 24	
n	3
mean (SD)	8.28 (1.30)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	-3.23 (2.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	-2.32 (0.44)
95% CI of LS mean	(-3.32, -1.31)
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 $LCI_{2.5}$ 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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	15
mean (SD)	10.77 (3.79)
Week 24	
n	6
mean (SD)	9.76 (3.11)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-2.38 (2.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-1.86 (0.49)
95% CI of LS mean	(-2.91, -0.81)
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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	7.80 (0.71)
Week 24	
n	2
mean (SD)	8.48 (1.02)
Absolute Change at Week 24	
n	2
mean (SD)	0.73 (1.44)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	0.13 (0.22)
95% CI of LS mean	(-0.32, 0.58)
P-value	0.5540

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	12.93 (3.02)
Week 24	
n	7
mean (SD)	9.49 (2.99)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-3.64 (1.38)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-4.16 (0.65)
95% CI of LS mean	(-5.59, -2.73)
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 $LCI_{2.5}$ 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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	10
mean (SD)	10.50 (2.82)
Week 24	
n	6
mean (SD)	9.00 (1.50)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-2.26 (2.63)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	8
LS mean (SE)	-2.29 (0.37)
95% CI of LS mean	(-3.13, -1.46)
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 $LCI_{2.5}$ 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 1.2.2.7.2
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in $LCI_{2.5}$ through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	15
mean (SD)	10.10 (3.76)
Week 24	
n	3
mean (SD)	9.81 (4.67)
Absolute Change at Week 24	
n	3
mean (SD)	-3.47 (1.70)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-2.00 (0.53)
95% CI of LS mean	(-3.11, -0.88)
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 $LCI_{2.5}$ 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 1.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.3096
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.7808
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.6159
Sex (Male vs. Female)	0.5342
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.4313
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.0271

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.9344
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.6048
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.1775
Sex (Male vs. Female)	0.4077
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.7820
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.6032

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.6350
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.6606
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.7453
Sex (Male vs. Female)	0.5257
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.9974
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.1967

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.9800
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.8910
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.7750
Sex (Male vs. Female)	0.0417
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.4470
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9731

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.9206
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.2248
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.8163
Sex (Male vs. Female)	0.4873
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.3273
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.4490

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.3962
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.0530
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.1089
Sex (Male vs. Female)	0.1569
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.7510
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.3032

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.3737
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.5408
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.2881
Sex (Male vs. Female)	0.7257
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.2605
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.0958

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.8.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.5424
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.1761
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.7724
Sex (Male vs. Female)	0.5554
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.0256
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.0391

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	78.79 (13.10)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 91.67
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.45 (7.42)
	Median	88.19
	Min, max	70.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	7.53 (13.46)
	Median	5.56
	Min, max	-20.83, 25.00
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	88.19 (9.03)
	Median	87.50
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	8.33 (12.36)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	84.72 (7.81)
	Median	83.33
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	4.55 (14.12)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	87.88 (11.40)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	10 (83.33)
	Mean (SD)	8.33 (15.71)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	90.63 (14.39)
	Median	95.83
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (58.33)
	Mean (SD)	7.14 (22.27)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	88.33 (13.94)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	5.00 (13.94)
	Median	8.33
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.90 (7.89)
	Median	83.33
	Min, max	75.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.30 (8.48)
	Median	88.89
	Min, max	70.00, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.40 (13.41)
	Median	0.00
	Min, max	-21.67, 22.22
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.26 (14.50)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.64 (18.47)
	Median	0.00
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.26 (15.27)
	Median	91.67
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.64 (18.15)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 16.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	83.33 (19.14)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-3.47 (21.75)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	91.67 (7.72)
	Median	91.67
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	3.13 (8.84)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 16.67
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	94.44 (5.89)
	Median	91.67
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	10.19 (10.85)
	Median	16.67
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	81.11 (11.98)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	87.31 (8.49)
	Median	90.28
	Min, max	70.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	5.35 (14.35)
	Median	8.33
	Min, max	-20.83, 25.00
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	84.38 (14.87)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	2.22 (19.53)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	84.90 (11.06)
	Median	87.50
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	2.78 (12.06)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	89.44 (10.67)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (87.50)
	Mean (SD)	7.14 (15.28)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	90.91 (12.61)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (62.50)
	Mean (SD)	7.50 (20.95)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	91.67 (13.94)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	11.11 (15.52)
	Median	16.67
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	82.69 (12.48)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.98 (7.70)
	Median	87.50
	Min, max	70.00, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.28 (12.38)
	Median	4.17
	Min, max	-21.67, 26.67
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.46 (7.25)
	Median	91.67
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	5.77 (9.85)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	83.97 (14.62)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (19.79)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	80.56 (18.91)
	Median	87.50
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-2.08 (22.23)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	91.67 (8.33)
	Median	91.67
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	6.48 (10.02)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 25.00
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	92.59 (5.01)
	Median	91.67
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	9.26 (12.11)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	78.21 (15.04)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	88.04 (8.80)
	Median	90.28
	Min, max	70.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	8.91 (14.27)
	Median	5.56
	Min, max	-20.83, 26.67
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	88.69 (10.13)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	9.62 (13.54)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	85.12 (10.93)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	5.77 (14.98)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	87.18 (12.55)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (85.71)
	Mean (SD)	8.33 (17.04)
	Median	4.17
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	90.63 (15.06)
	Median	100.00
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (50.00)
	Mean (SD)	9.52 (23.78)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	93.75 (4.17)
	Median	91.67
	Min, max	91.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	12.50 (14.43)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.00 (7.84)
	Median	83.33
	Min, max	75.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.34 (7.40)
	Median	86.67
	Min, max	70.00, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.34 (11.60)
	Median	4.17
	Min, max	-21.67, 15.00
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.89 (13.54)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.11 (16.02)
	Median	0.00
	Min, max	-41.67, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.89 (14.25)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.11 (16.33)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 16.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	83.93 (17.74)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-1.79 (19.93)
	Median	8.33
	Min, max	-58.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	91.67 (7.11)
	Median	91.67
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	5.56 (10.86)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 25.00
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	91.67 (10.54)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	9.09 (13.15)
	Median	16.67
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	81.25 (13.35)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	88.62 (4.72)
	Median	88.19
	Min, max	80.00, 97.92
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	7.37 (11.62)
	Median	4.17
	Min, max	-5.00, 26.67
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	88.19 (9.03)
	Median	87.50
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.94 (12.22)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (7.40)
	Median	83.33
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	4.86 (10.33)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 25.00
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	87.88 (9.40)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	6.82 (17.41)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	89.58 (7.39)
	Median	87.50
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	8.33 (14.09)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 33.33
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	93.06 (3.40)
	Median	91.67
	Min, max	91.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	11.11 (12.55)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	82.29 (11.33)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.13 (9.70)
	Median	86.67
	Min, max	70.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	2.97 (14.40)
	Median	7.29
	Min, max	-21.67, 22.22
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	84.80 (13.89)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	1.56 (17.80)
	Median	4.17
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (15.31)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.00 (19.00)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	83.85 (18.38)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	0.00 (20.17)
	Median	8.33
	Min, max	-58.33, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	92.36 (12.54)
	Median	100.00
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	6.06 (18.29)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	91.67 (11.79)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	9.26 (14.10)
	Median	16.67
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.54 (9.94)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.85 (8.33)
	Median	87.50
	Min, max	70.00, 97.92
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.31 (11.11)
	Median	0.00
	Min, max	-21.67, 22.22
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.54 (11.56)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (12.73)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	82.69 (16.12)
	Median	91.67
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-3.85 (15.45)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 16.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	81.94 (19.08)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-5.56 (21.12)
	Median	-4.17
	Min, max	-58.33, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	92.59 (7.73)
	Median	91.67
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	4.63 (12.58)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 33.33
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	91.67 (5.89)
	Median	91.67
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	5.00 (12.64)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	79.86 (10.33)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 91.67
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	88.29 (6.70)
	Median	90.28
	Min, max	75.00, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.43 (10.80)
	Median	8.33
	Min, max	-16.67, 25.00
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (13.91)
	Median	87.50
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.25 (18.16)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (8.94)
	Median	83.33
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.25 (12.87)
	Median	8.33
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	89.39 (10.60)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	9.85 (7.28)
	Median	8.33
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	93.75 (7.39)
	Median	95.83
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	12.50 (13.36)
	Median	12.50
	Min, max	-8.33, 33.33
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	92.59 (11.37)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	10.19 (11.62)
	Median	16.67
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	82.58 (12.05)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	90.97 (5.60)
	Median	91.67
	Min, max	80.00, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	8.40 (10.38)
	Median	5.56
	Min, max	-3.33, 25.00
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	90.91 (9.47)
	Median	91.67
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (11.18)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	87.88 (9.40)
	Median	83.33
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	5.30 (10.72)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 25.00
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	91.67 (7.22)
	Median	91.67
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	8.33 (14.43)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	92.86 (8.91)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	7.14 (13.97)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 33.33
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	94.79 (6.20)
	Median	95.83
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	9.38 (10.39)
	Median	8.33
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	81.37 (12.34)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	84.83 (8.48)
	Median	86.04
	Min, max	70.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	2.57 (14.63)
	Median	4.17
	Min, max	-21.67, 26.67
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (12.78)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	0.98 (17.65)
	Median	0.00
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	82.41 (13.97)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	0.00 (18.40)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 33.33
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	82.41 (17.36)
	Median	87.50
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	0.00 (20.83)
	Median	8.33
	Min, max	-58.33, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	90.38 (11.71)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (66.67)
	Mean (SD)	6.94 (18.06)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	89.29 (11.50)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	10.71 (16.47)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	79.80 (22.67)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	85.26 (17.43)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	4.63 (9.19)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 25.93
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	82.41 (20.90)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	1.01 (3.35)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (18.95)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	8.08 (18.65)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 55.56
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	80.81 (21.14)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	10 (83.33)
	Mean (SD)	2.22 (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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	91.67 (11.50)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (58.33)
	Mean (SD)	6.35 (10.84)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 22.22
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	100.00 (0.00)
	Median	100.00
	Min, max	100.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	2.22 (4.97)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	95.73 (7.23)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	96.28 (7.28)
	Median	100.00
	Min, max	75.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.56 (6.15)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 11.11
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	94.02 (8.63)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-1.71 (7.65)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	96.58 (7.00)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.85 (5.48)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	96.30 (9.86)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	0.93 (8.81)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	97.22 (7.86)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	0.00 (5.94)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	96.30 (7.86)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	1.23 (6.68)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	85.19 (20.43)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	89.99 (14.99)
	Median	97.22
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	4.51 (8.35)
	Median	0.00
	Min, max	-2.78, 25.93
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	87.50 (18.54)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	1.48 (5.74)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	90.97 (16.84)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	5.19 (16.73)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	88.15 (19.46)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (87.50)
	Mean (SD)	3.97 (11.20)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	93.94 (10.38)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (62.50)
	Mean (SD)	7.78 (10.54)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 22.22
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	100.00 (0.00)
	Median	100.00
	Min, max	100.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	1.85 (4.54)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	91.45 (11.25)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	93.03 (10.76)
	Median	97.78
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.58 (6.81)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 13.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	89.74 (11.53)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-1.71 (6.16)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	94.02 (10.75)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (8.06)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	92.59 (12.83)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	1.85 (9.28)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	96.30 (7.86)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	1.23 (6.68)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	96.30 (7.86)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	78.63 (20.01)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	86.34 (16.27)
	Median	92.78
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	7.08 (8.59)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 25.93
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	82.54 (19.35)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	2.56 (4.87)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	88.10 (18.73)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	8.55 (18.23)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	84.62 (20.56)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (85.71)
	Mean (SD)	7.41 (10.94)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	91.67 (11.50)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (50.00)
	Mean (SD)	12.70 (10.00)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 22.22
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	100.00 (0.00)
	Median	100.00
	Min, max	100.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	8.33 (10.64)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	96.30 (6.86)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	96.04 (7.09)
	Median	100.00
	Min, max	75.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.26 (4.88)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 8.33
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	94.07 (8.26)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-2.22 (6.23)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	96.30 (6.86)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (4.20)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	95.24 (10.42)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-0.79 (8.11)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	97.22 (6.91)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	0.00 (4.74)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	96.97 (7.19)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	1.01 (5.99)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	85.19 (17.94)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.35 (12.70)
	Median	97.22
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.17 (10.61)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 25.93
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	85.19 (18.55)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (4.74)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	94.44 (11.11)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	9.26 (18.85)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	88.89 (14.91)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	5.05 (12.54)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	94.44 (8.40)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	4.17 (10.18)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	96.30 (9.07)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	90.28 (16.17)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	92.06 (13.77)
	Median	97.78
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	1.63 (4.23)
	Median	0.00
	Min, max	-2.78, 11.11
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	90.85 (13.17)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.00 (7.03)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	90.85 (16.31)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.00 (4.06)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	90.97 (18.24)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	1.48 (8.26)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	95.37 (10.00)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	5.05 (9.11)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 22.22
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	98.77 (3.70)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	2.47 (4.90)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	90.60 (15.61)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	93.96 (9.90)
	Median	97.78
	Min, max	70.37, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	3.36 (9.41)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 25.93
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	90.60 (15.61)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (7.86)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	94.02 (10.75)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	3.42 (16.60)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	94.44 (12.97)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	4.63 (12.04)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	97.53 (7.41)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	3.70 (9.62)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	95.56 (9.94)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	0.00 (7.86)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	91.67 (13.50)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	93.80 (10.28)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.13 (6.02)
	Median	0.00
	Min, max	-2.22, 19.44
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.74 (13.26)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-0.93 (3.21)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	95.37 (10.00)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (9.86)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	92.93 (11.41)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	2.02 (8.34)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	97.22 (5.14)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	2.78 (7.86)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 22.22
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	98.77 (3.70)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	2.47 (4.90)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	91.92 (13.23)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	93.28 (11.88)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	1.36 (8.15)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 19.44
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	90.91 (13.89)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	-1.01 (5.99)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	94.95 (11.51)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	3.03 (11.21)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	91.36 (14.46)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	1.23 (11.71)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	95.24 (8.74)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	1.59 (10.00)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	97.22 (7.86)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	0.00 (5.94)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	85.62 (18.74)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	90.17 (14.04)
	Median	95.83
	Min, max	50.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	4.30 (7.38)
	Median	0.00
	Min, max	-2.78, 25.93
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	87.04 (16.72)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	0.65 (6.17)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	90.74 (15.83)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	4.58 (14.73)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	89.51 (18.07)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	3.92 (9.58)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	94.87 (9.75)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (66.67)
	Mean (SD)	6.48 (8.81)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 22.22
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	98.41 (4.20)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	6.35 (8.74)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	84.85 (17.41)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	84.63 (17.65)
	Median	88.33
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	-1.62 (17.57)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 33.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (32.82)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	-9.09 (33.63)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (22.47)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	-3.03 (23.35)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	87.88 (16.82)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	10 (83.33)
	Mean (SD)	3.33 (18.92)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	95.83 (11.79)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (58.33)
	Mean (SD)	9.52 (16.27)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	100.00 (0.00)
	Median	100.00
	Min, max	100.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	6.67 (14.91)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	58.97 (30.89)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	79.40 (20.00)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	20.43 (28.39)
	Median	25.00
	Min, max	-16.67, 88.89
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.92 (28.50)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	17.95 (25.88)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	74.36 (24.17)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	15.38 (35.00)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	80.56 (22.29)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	22.22 (32.82)
	Median	33.33
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	87.50 (17.25)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	20.83 (30.54)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	88.89 (16.67)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	22.22 (23.57)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	71.11 (33.01)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	79.86 (20.50)
	Median	80.56
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	7.41 (31.80)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 88.89
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	72.92 (32.70)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	0.00 (39.84)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	79.17 (23.96)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	6.67 (38.21)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	82.22 (21.33)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (87.50)
	Mean (SD)	9.52 (35.63)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	90.91 (15.57)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (62.50)
	Mean (SD)	10.00 (16.10)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	94.44 (13.61)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	16.67 (18.26)
	Median	16.67
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	79.49 (21.68)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.56 (14.28)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	8.08 (15.95)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 33.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.18 (21.68)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	7.69 (14.62)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	82.05 (22.01)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (16.45)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	86.11 (17.16)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	8.33 (20.72)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	96.30 (11.11)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	14.81 (29.40)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	92.59 (14.70)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	14.81 (24.22)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	79.49 (28.99)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	83.65 (16.68)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	2.91 (30.72)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 88.89
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	76.19 (30.46)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	-5.13 (35.61)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (21.68)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	2.56 (37.17)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	87.18 (16.88)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (85.71)
	Mean (SD)	8.33 (37.94)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	95.83 (11.79)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (50.00)
	Mean (SD)	4.76 (12.60)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	91.67 (16.67)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	8.33 (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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	71.11 (27.79)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.00 (19.92)
	Median	86.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	11.89 (19.51)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 40.00
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.22 (27.79)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (24.12)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (24.12)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	6.67 (22.54)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	80.95 (21.54)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	9.52 (20.37)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	91.67 (15.08)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	16.67 (26.59)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	93.94 (13.48)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	18.18 (22.92)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (22.47)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	84.07 (16.51)
	Median	85.00
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	0.74 (21.08)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 40.00
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (33.33)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (37.61)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (22.29)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-2.78 (26.43)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	84.85 (17.41)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	3.03 (23.35)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	91.67 (15.43)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	8.33 (23.57)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	88.89 (17.21)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	11.11 (17.21)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	68.75 (30.96)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.78 (19.63)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	12.95 (27.45)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 88.89
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	76.47 (25.72)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	6.25 (25.00)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.39 (23.74)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	10.42 (31.55)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	83.33 (21.08)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	13.33 (32.85)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	94.44 (12.97)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	15.15 (22.92)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 66.67
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	96.30 (11.11)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	18.52 (24.22)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	69.23 (31.80)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	81.67 (17.49)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	12.44 (31.32)
	Median	8.33
	Min, max	-25.00, 88.89
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	74.36 (33.76)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	5.13 (32.90)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.92 (21.01)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	7.69 (36.40)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	83.33 (17.41)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	13.89 (36.12)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	92.59 (14.70)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	14.81 (29.40)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	93.33 (14.91)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	26.67 (27.89)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (25.95)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	84.03 (21.29)
	Median	96.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.25 (19.12)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 40.00
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (22.29)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (25.13)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (26.43)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (26.43)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	81.82 (22.92)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	6.06 (20.10)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	95.83 (11.79)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	12.50 (17.25)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	92.59 (14.70)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	11.11 (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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	87.88 (16.82)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	92.22 (11.21)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	4.34 (21.19)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 33.33
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	90.91 (21.56)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	3.03 (27.71)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	87.88 (22.47)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (29.81)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	96.30 (11.11)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	7.41 (22.22)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	95.24 (12.60)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	4.76 (23.00)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	95.83 (11.79)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	12.50 (17.25)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	66.67 (31.18)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	77.87 (19.58)
	Median	79.17
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	9.90 (27.97)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 88.89
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (30.78)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	3.92 (33.09)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	75.93 (22.30)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	7.84 (30.11)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 100.00
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (19.80)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	9.80 (32.84)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	92.31 (14.62)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (66.67)
	Mean (SD)	16.67 (22.47)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 66.67
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	90.48 (16.27)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	19.05 (26.23)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	93.94 (7.64)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	92.53 (13.18)
	Median	98.89
	Min, max	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	0.69 (10.63)
	Median	0.00
	Min, max	-27.78, 13.89
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	91.67 (16.50)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	-3.03 (14.13)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	94.44 (11.11)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	2.02 (10.91)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	89.90 (20.16)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	10 (83.33)
	Mean (SD)	1.11 (14.30)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	90.28 (16.20)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (58.33)
	Mean (SD)	3.17 (8.40)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	100.00 (0.00)
	Median	100.00
	Min, max	100.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	4.44 (6.09)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.32 (20.36)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.81 (12.84)
	Median	92.59
	Min, max	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.48 (17.21)
	Median	-4.44
	Min, max	-33.33, 30.56
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.32 (20.36)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (24.43)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.47 (18.36)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.85 (13.19)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	84.26 (15.32)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-0.93 (22.95)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	91.67 (11.50)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	-4.17 (11.79)
	Median	-5.56
	Min, max	-22.22, 11.11
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	90.12 (11.71)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	6.17 (20.87)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	92.59 (10.84)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	88.41 (13.27)
	Median	92.59
	Min, max	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	-2.91 (14.83)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	86.81 (22.67)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	-6.67 (22.54)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	90.97 (10.12)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	-0.74 (15.97)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	84.44 (19.61)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (87.50)
	Mean (SD)	-4.76 (20.31)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	87.88 (15.28)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (62.50)
	Mean (SD)	-1.11 (8.20)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	96.30 (5.74)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	-1.85 (8.36)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.18 (20.21)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	91.18 (12.17)
	Median	97.22
	Min, max	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.00 (11.10)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 30.56
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (12.00)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.71 (13.49)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	91.45 (19.85)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.27 (7.23)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	92.59 (11.92)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	6.48 (12.04)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	93.83 (11.26)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-1.23 (11.71)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 11.11
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	90.12 (12.96)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	7.41 (21.52)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	86.32 (19.33)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	88.40 (14.55)
	Median	94.91
	Min, max	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	3.53 (14.50)
	Median	0.00
	Min, max	-27.78, 30.56
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	84.92 (18.29)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	-2.56 (18.79)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	91.27 (19.58)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	5.98 (14.07)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	87.18 (19.69)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (85.71)
	Mean (SD)	5.56 (16.75)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	84.72 (16.73)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (50.00)
	Mean (SD)	0.00 (9.07)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	91.67 (10.64)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	11.11 (32.71)
	Median	5.56
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	93.33 (11.73)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	90.83 (10.95)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-2.51 (12.29)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 13.89
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	90.37 (18.72)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-2.96 (19.91)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	91.11 (9.58)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-2.22 (10.46)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 11.11
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	88.89 (14.45)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-3.97 (17.76)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	94.44 (10.05)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	-1.85 (10.42)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 11.11
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	92.93 (11.41)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	1.01 (9.24)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	91.67 (19.61)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	92.18 (10.68)
	Median	95.28
	Min, max	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	0.51 (11.55)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 30.56
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.74 (11.44)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-0.93 (12.94)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	91.67 (19.61)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (10.59)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	93.94 (11.51)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	3.03 (13.23)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	90.28 (11.01)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	-5.56 (10.29)
	Median	-5.56
	Min, max	-22.22, 11.11
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	88.89 (9.94)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	1.85 (27.59)
	Median	-5.56
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	88.89 (12.83)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.88 (13.89)
	Median	92.59
	Min, max	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	0.14 (15.11)
	Median	3.70
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.62 (22.14)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-4.17 (22.91)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	90.85 (11.27)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	2.78 (14.34)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	84.03 (19.02)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	-1.48 (20.52)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	90.74 (15.59)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	2.02 (8.34)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	95.06 (11.26)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	4.94 (8.07)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (19.77)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.79 (13.25)
	Median	93.33
	Min, max	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.10 (16.23)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 30.56
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.62 (21.05)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-4.27 (23.80)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	91.45 (18.23)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (13.72)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	87.04 (16.97)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-0.93 (21.43)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	90.12 (14.10)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-3.70 (9.62)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 11.11
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	91.11 (9.30)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	8.89 (27.67)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	89.81 (12.94)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	93.86 (8.60)
	Median	96.67
	Min, max	69.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	4.04 (7.64)
	Median	3.70
	Min, max	-11.11, 13.89
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	93.52 (11.07)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (5.47)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	92.59 (10.94)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (11.73)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	93.94 (7.64)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	5.05 (11.51)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	97.22 (5.14)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	4.17 (8.27)
	Median	5.56
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	95.06 (11.26)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	3.70 (7.86)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	89.90 (20.16)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	94.07 (10.54)
	Median	97.78
	Min, max	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	4.18 (11.21)
	Median	0.00
	Min, max	-7.41, 30.56
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	92.93 (11.41)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	3.03 (11.21)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	90.91 (19.76)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	1.01 (10.49)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	95.06 (11.26)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	7.41 (13.61)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	96.83 (5.42)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	3.17 (8.40)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.11
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	97.22 (5.14)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	8.33 (20.36)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	90.20 (12.96)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	86.95 (13.32)
	Median	90.74
	Min, max	61.11, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	-2.21 (14.50)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	84.57 (21.27)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	-6.54 (22.24)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	91.36 (11.78)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	1.96 (14.29)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	84.57 (18.33)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	-3.27 (18.74)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	87.18 (15.61)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (66.67)
	Mean (SD)	-3.70 (9.86)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 11.11
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	87.30 (13.50)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	-1.59 (13.50)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	77.27 (14.60)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 91.67
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	79.67 (14.98)
	Median	80.31
	Min, max	47.22, 96.67
Average change through Week 24	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	1.78 (7.84)
	Median	2.50
	Min, max	-11.11, 12.50
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	76.04 (16.77)
	Median	79.17
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	-3.03 (12.09)
	Median	0.00
	Min, max	-29.17, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.21 (17.60)
	Median	85.42
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	1.52 (10.42)
	Median	4.17
	Min, max	-20.83, 12.50
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	78.41 (15.12)
	Median	79.17
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 12	n (%)	10 (83.33)
	Mean (SD)	2.08 (9.67)
	Median	4.17
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	80.21 (12.15)
	Median	79.17
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (58.33)
	Mean (SD)	2.38 (7.55)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 12.50
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	96.67 (3.49)
	Median	95.83
	Min, max	91.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	11.67 (5.43)
	Median	12.50
	Min, max	4.17, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	73.40 (12.79)
	Median	70.83
	Min, max	54.17, 95.83
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	79.42 (12.56)
	Median	79.17
	Min, max	61.46, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	6.03 (9.42)
	Median	5.21
	Min, max	-10.00, 15.83
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	78.21 (16.15)
	Median	79.17
	Min, max	54.17, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.81 (13.27)
	Median	4.17
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	80.13 (14.94)
	Median	79.17
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	6.73 (12.21)
	Median	4.17
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	80.21 (14.34)
	Median	77.08
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	6.94 (11.14)
	Median	6.25
	Min, max	-8.33, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	82.81 (11.23)
	Median	85.42
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	5.21 (10.85)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	80.09 (13.63)
	Median	83.33
	Min, max	62.50, 95.83
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	2.31 (7.54)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	73.89 (14.56)
	Median	75.00
	Min, max	50.00, 95.83
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	79.99 (11.90)
	Median	76.56
	Min, max	62.50, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	5.67 (8.62)
	Median	5.21
	Min, max	-11.11, 15.63
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	77.34 (14.83)
	Median	75.00
	Min, max	54.17, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	2.22 (13.99)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	82.03 (15.12)
	Median	83.33
	Min, max	54.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	7.22 (12.25)
	Median	4.17
	Min, max	-20.83, 25.00
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	79.44 (14.04)
	Median	75.00
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (87.50)
	Mean (SD)	5.95 (11.98)
	Median	4.17
	Min, max	-16.67, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	79.55 (13.75)
	Median	79.17
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (62.50)
	Mean (SD)	5.42 (9.22)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	88.89 (14.11)
	Median	95.83
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	6.25 (4.37)
	Median	6.25
	Min, max	0.00, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	79.17 (12.38)
	Median	79.17
	Min, max	50.00, 91.67
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	80.63 (15.13)
	Median	86.46
	Min, max	47.22, 96.67
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.46 (7.45)
	Median	0.83
	Min, max	-10.00, 15.83
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	79.49 (17.47)
	Median	87.50
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.32 (9.99)
	Median	0.00
	Min, max	-20.83, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	79.49 (16.36)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.32 (10.13)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	80.21 (14.77)
	Median	83.33
	Min, max	45.83, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	1.39 (6.96)
	Median	2.08
	Min, max	-8.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	86.11 (9.32)
	Median	87.50
	Min, max	66.67, 95.83
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	1.85 (7.25)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 12.50
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	84.72 (13.18)
	Median	91.67
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	4.63 (9.87)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	75.00 (14.43)
	Median	75.00
	Min, max	50.00, 91.67
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	78.13 (14.54)
	Median	80.83
	Min, max	47.22, 94.44
Average change through Week 24	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	2.48 (7.69)
	Median	1.04
	Min, max	-11.11, 12.50
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (16.91)
	Median	72.92
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	-1.60 (10.83)
	Median	0.00
	Min, max	-29.17, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	79.76 (16.25)
	Median	81.25
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	3.53 (9.29)
	Median	4.17
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	77.88 (14.67)
	Median	79.17
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (85.71)
	Mean (SD)	3.82 (11.02)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	79.69 (14.34)
	Median	81.25
	Min, max	62.50, 95.83
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (50.00)
	Mean (SD)	3.57 (6.98)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 12.50
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	86.46 (16.45)
	Median	91.67
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	6.25 (12.50)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.50 (13.25)
	Median	75.00
	Min, max	54.17, 95.83
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.28 (11.96)
	Median	82.29
	Min, max	65.00, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.78 (8.79)
	Median	5.00
	Min, max	-10.00, 15.83
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	81.39 (14.59)
	Median	87.50
	Min, max	54.17, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	3.89 (12.94)
	Median	4.17
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	81.94 (15.16)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.44 (13.68)
	Median	4.17
	Min, max	-20.83, 25.00
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	81.55 (13.84)
	Median	81.25
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.87 (9.59)
	Median	4.17
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	84.38 (10.68)
	Median	85.42
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	3.82 (9.31)
	Median	2.08
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	86.36 (12.79)
	Median	91.67
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	4.92 (6.41)
	Median	4.17
	Min, max	-4.17, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	79.17 (13.53)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 91.67
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	82.21 (12.34)
	Median	87.40
	Min, max	61.46, 94.44
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.04 (9.02)
	Median	0.94
	Min, max	-11.11, 15.83
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.90 (15.23)
	Median	87.50
	Min, max	54.17, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	1.74 (13.70)
	Median	2.08
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.90 (15.54)
	Median	85.42
	Min, max	54.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	1.74 (10.58)
	Median	2.08
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	83.71 (9.40)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 95.83
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	4.92 (9.65)
	Median	4.17
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	83.85 (11.45)
	Median	85.42
	Min, max	62.50, 95.83
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	5.73 (8.31)
	Median	6.25
	Min, max	-8.33, 16.67
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	82.64 (16.12)
	Median	89.58
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	4.17 (10.54)
	Median	2.08
	Min, max	-8.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	74.22 (13.71)
	Median	75.00
	Min, max	50.00, 95.83
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.91 (13.97)
	Median	79.17
	Min, max	47.22, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	4.21 (7.85)
	Median	5.00
	Min, max	-10.00, 15.63
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	76.47 (16.40)
	Median	75.00
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	1.04 (11.23)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.88 (15.87)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	5.73 (12.44)
	Median	4.17
	Min, max	-20.83, 25.00
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	77.08 (16.32)
	Median	72.92
	Min, max	45.83, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	3.06 (10.62)
	Median	4.17
	Min, max	-16.67, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	81.60 (12.99)
	Median	81.25
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	2.27 (8.41)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	88.89 (11.22)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	6.02 (6.29)
	Median	4.17
	Min, max	-4.17, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.28 (9.83)
	Median	75.00
	Min, max	62.50, 91.67
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	78.64 (10.85)
	Median	79.17
	Min, max	61.46, 92.71
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.36 (9.86)
	Median	1.04
	Min, max	-11.11, 15.83
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.92 (16.37)
	Median	83.33
	Min, max	54.17, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.64 (15.20)
	Median	4.17
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	77.56 (13.01)
	Median	79.17
	Min, max	58.33, 91.67
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (13.54)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 25.00
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	80.21 (12.70)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 95.83
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	3.82 (10.73)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	80.56 (11.60)
	Median	83.33
	Min, max	62.50, 95.83
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	3.24 (9.50)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	79.17 (12.15)
	Median	83.33
	Min, max	62.50, 91.67
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	1.67 (10.46)
	Median	-4.17
	Min, max	-8.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	74.31 (17.66)
	Median	79.17
	Min, max	50.00, 95.83
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	79.86 (16.51)
	Median	77.92
	Min, max	47.22, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.55 (7.12)
	Median	5.10
	Min, max	-10.00, 14.17
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	77.08 (16.81)
	Median	77.08
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (10.10)
	Median	2.08
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	79.51 (17.81)
	Median	81.25
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.21 (10.38)
	Median	4.17
	Min, max	-20.83, 25.00
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	78.79 (17.33)
	Median	75.00
	Min, max	45.83, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	5.30 (10.05)
	Median	4.17
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	85.42 (12.99)
	Median	87.50
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	5.73 (7.02)
	Median	6.25
	Min, max	-4.17, 16.67
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	89.81 (13.52)
	Median	95.83
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	7.87 (6.05)
	Median	4.17
	Min, max	0.00, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	82.20 (13.58)
	Median	87.50
	Min, max	50.00, 95.83
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	86.89 (13.05)
	Median	92.71
	Min, max	61.46, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	4.70 (7.16)
	Median	5.00
	Min, max	-9.38, 15.28
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	85.23 (14.72)
	Median	91.67
	Min, max	54.17, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	3.03 (9.33)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	87.50 (15.37)
	Median	91.67
	Min, max	54.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	5.30 (6.74)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 16.67
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	87.50 (12.50)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	4.63 (7.64)
	Median	4.17
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	86.31 (11.96)
	Median	91.67
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	2.38 (6.74)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 12.50
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	89.06 (11.98)
	Median	93.75
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	4.69 (9.03)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	72.55 (12.59)
	Median	75.00
	Min, max	50.00, 91.67
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	76.23 (11.87)
	Median	73.65
	Min, max	47.22, 96.67
Average change through Week 24	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	3.08 (9.01)
	Median	1.04
	Min, max	-11.11, 15.83
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	74.07 (15.30)
	Median	72.92
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	0.25 (13.78)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	76.85 (14.45)
	Median	75.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	3.19 (14.09)
	Median	4.17
	Min, max	-20.83, 25.00
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	75.93 (13.52)
	Median	75.00
	Min, max	45.83, 95.83
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	3.43 (11.34)
	Median	4.17
	Min, max	-16.67, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	80.45 (12.19)
	Median	79.17
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (66.67)
	Mean (SD)	4.51 (9.31)
	Median	4.17
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	83.33 (14.83)
	Median	91.67
	Min, max	62.50, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	5.95 (7.16)
	Median	4.17
	Min, max	-4.17, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	77.27 (20.85)
	Median	77.78
	Min, max	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	84.22 (12.09)
	Median	85.69
	Min, max	62.50, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	7.28 (13.02)
	Median	1.39
	Min, max	-3.33, 40.28
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.04 (12.38)
	Median	88.89
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	8.59 (12.76)
	Median	5.56
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.04 (13.47)
	Median	91.67
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	8.59 (24.39)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 72.22
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	76.77 (20.76)
	Median	83.33
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	10 (83.33)
	Mean (SD)	3.33 (12.06)
	Median	5.56
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	81.25 (17.80)
	Median	86.11
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (58.33)
	Mean (SD)	7.94 (14.65)
	Median	5.56
	Min, max	-5.56, 38.89
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	90.00 (13.83)
	Median	100.00
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	-1.11 (6.09)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 5.56

- 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	89.74 (9.85)
	Median	88.89
	Min, max	72.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.51 (17.89)
	Median	91.67
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-5.24 (17.38)
	Median	-1.11
	Min, max	-44.44, 18.52
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	83.76 (17.92)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-5.98 (18.90)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	90.17 (20.93)
	Median	100.00
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.43 (21.69)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 27.78
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	79.63 (22.14)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-11.57 (18.11)
	Median	-5.56
	Min, max	-38.89, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	84.03 (21.50)
	Median	91.67
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	-9.03 (21.19)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 11.11
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	88.89 (13.89)
	Median	94.44
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-0.62 (10.56)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	78.15 (18.36)
	Median	77.78
	Min, max	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	79.63 (15.80)
	Median	80.56
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	1.42 (18.73)
	Median	1.11
	Min, max	-44.44, 40.28
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (14.91)
	Median	86.11
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	4.07 (17.37)
	Median	5.56
	Min, max	-38.89, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	84.38 (20.31)
	Median	97.22
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	5.19 (28.21)
	Median	5.56
	Min, max	-50.00, 72.22
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	70.74 (22.07)
	Median	61.11
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (87.50)
	Mean (SD)	-7.14 (17.76)
	Median	-2.78
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	79.29 (20.80)
	Median	83.33
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (62.50)
	Mean (SD)	3.33 (22.86)
	Median	2.78
	Min, max	-50.00, 38.89
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	81.48 (15.58)
	Median	77.78
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	-2.78 (6.80)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 5.56

- 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	93.59 (8.74)
	Median	100.00
	Min, max	72.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	93.24 (8.94)
	Median	96.67
	Min, max	72.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.35 (10.77)
	Median	0.00
	Min, max	-23.33, 18.52
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	91.03 (13.90)
	Median	94.44
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-2.56 (15.65)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	95.30 (6.75)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.71 (9.46)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	91.20 (13.50)
	Median	97.22
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-1.85 (13.68)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	93.83 (10.92)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-3.09 (11.82)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 5.56
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	95.68 (7.75)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	0.62 (9.80)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	81.20 (21.34)
	Median	88.89
	Min, max	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	86.79 (13.02)
	Median	90.74
	Min, max	62.50, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	6.08 (13.43)
	Median	1.39
	Min, max	-16.67, 40.28
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	86.90 (14.39)
	Median	88.89
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	4.70 (15.69)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	91.67 (9.44)
	Median	94.44
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	9.83 (21.17)
	Median	5.56
	Min, max	-11.11, 72.22
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	79.06 (22.58)
	Median	88.89
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (85.71)
	Mean (SD)	0.93 (14.38)
	Median	2.78
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	84.72 (19.87)
	Median	97.22
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (50.00)
	Mean (SD)	8.73 (15.99)
	Median	0.00
	Min, max	-5.56, 38.89
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	97.22 (5.56)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	1.39 (2.78)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 5.56

- 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (10.07)
	Median	88.89
	Min, max	72.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	84.74 (16.48)
	Median	90.74
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-4.15 (15.66)
	Median	-1.11
	Min, max	-44.44, 18.52
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.67 (15.54)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-2.22 (17.29)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	87.04 (21.17)
	Median	100.00
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.85 (20.65)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 27.78
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	80.56 (20.53)
	Median	86.11
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-9.52 (16.08)
	Median	-2.78
	Min, max	-38.89, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	86.57 (17.96)
	Median	91.67
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	-4.63 (18.32)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 11.11
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	87.37 (14.29)
	Median	94.44
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	-1.52 (9.97)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	84.26 (21.30)
	Median	88.89
	Min, max	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	88.70 (12.30)
	Median	93.70
	Min, max	68.06, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	4.44 (13.58)
	Median	0.56
	Min, max	-16.67, 40.28
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.96 (15.32)
	Median	97.22
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (15.77)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	93.52 (9.43)
	Median	100.00
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	9.26 (22.51)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 72.22
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	81.82 (22.10)
	Median	94.44
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	-1.01 (14.01)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	90.97 (11.48)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	6.25 (14.07)
	Median	0.00
	Min, max	-5.56, 38.89
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	91.67 (15.61)
	Median	100.00
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	0.00 (7.03)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	86.11 (12.34)
	Median	86.11
	Min, max	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.64 (16.19)
	Median	90.74
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-2.28 (16.31)
	Median	-0.56
	Min, max	-44.44, 18.52
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.95 (14.71)
	Median	88.89
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-1.04 (17.48)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.27 (19.75)
	Median	100.00
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-0.69 (20.07)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 27.78
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	78.47 (21.07)
	Median	86.11
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	-7.41 (17.14)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	82.41 (21.43)
	Median	91.67
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	-4.04 (20.35)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 22.22
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	88.89 (12.11)
	Median	94.44
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	-1.23 (9.93)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (11.56)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.04 (15.82)
	Median	90.74
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-2.85 (16.66)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 18.52
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.90 (17.51)
	Median	94.44
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-2.99 (20.74)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	89.32 (17.92)
	Median	100.00
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.43 (17.49)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 27.78
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	81.48 (18.85)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-8.80 (15.97)
	Median	-2.78
	Min, max	-38.89, 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	86.42 (20.62)
	Median	94.44
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-6.17 (21.95)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 22.22
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	88.89 (11.11)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	-1.11 (12.67)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	82.87 (20.44)
	Median	83.33
	Min, max	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.34 (14.42)
	Median	93.15
	Min, max	59.26, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.47 (15.31)
	Median	0.00
	Min, max	-24.07, 40.28
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.96 (11.07)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.09 (13.07)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (17.73)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.02 (26.74)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 72.22
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	78.79 (24.70)
	Median	88.89
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	-2.53 (16.73)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	90.28 (12.15)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	8.33 (13.28)
	Median	2.78
	Min, max	0.00, 38.89
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	89.51 (15.07)
	Median	100.00
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	-0.62 (7.05)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	85.86 (21.71)
	Median	94.44
	Min, max	27.78, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	90.56 (11.68)
	Median	95.56
	Min, max	68.06, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	4.71 (14.75)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 40.28
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (13.61)
	Median	94.44
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	3.03 (16.73)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	94.44 (9.30)
	Median	100.00
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	8.59 (23.75)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 72.22
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	86.42 (22.92)
	Median	100.00
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	0.62 (14.01)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	92.06 (12.77)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	5.56 (15.04)
	Median	0.00
	Min, max	-5.56, 38.89
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	92.36 (11.48)
	Median	100.00
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	0.00 (5.14)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 5.56

- 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	84.97 (12.69)
	Median	88.89
	Min, max	61.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	82.78 (15.83)
	Median	85.42
	Min, max	44.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	-2.06 (15.50)
	Median	1.11
	Min, max	-44.44, 18.52
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	85.49 (15.61)
	Median	88.89
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	-0.33 (16.95)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (19.17)
	Median	97.22
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	0.33 (19.69)
	Median	5.56
	Min, max	-50.00, 27.78
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	76.54 (20.04)
	Median	80.56
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	-7.52 (16.54)
	Median	-5.56
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	82.48 (20.27)
	Median	88.89
	Min, max	38.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (66.67)
	Mean (SD)	-2.78 (19.89)
	Median	0.00
	Min, max	-50.00, 22.22
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	87.30 (15.29)
	Median	94.44
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	-1.59 (11.88)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	65.80 (11.82)
	Median	66.67
	Min, max	42.86, 80.95
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	74.73 (10.14)
	Median	73.17
	Min, max	59.05, 88.89
Average change through Week 24	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	8.25 (10.21)
	Median	1.90
	Min, max	-1.19, 25.71
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	73.02 (15.10)
	Median	76.19
	Min, max	42.86, 95.24
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	6.06 (10.23)
	Median	9.52
	Min, max	-14.29, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	79.76 (15.21)
	Median	78.57
	Min, max	61.90, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	12.12 (14.50)
	Median	9.52
	Min, max	-4.76, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	72.29 (10.17)
	Median	71.43
	Min, max	52.38, 85.71
Absolute change at Week 12	n (%)	10 (83.33)
	Mean (SD)	8.10 (12.71)
	Median	9.52
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	74.40 (12.96)
	Median	73.81
	Min, max	52.38, 90.48
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (58.33)
	Mean (SD)	13.61 (19.52)
	Median	9.52
	Min, max	-14.29, 38.10
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	66.67 (13.88)
	Median	66.67
	Min, max	47.62, 85.71
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	1.90 (11.47)
	Median	-4.76
	Min, max	-9.52, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	67.40 (15.04)
	Median	61.90
	Min, max	42.86, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	67.32 (13.96)
	Median	67.62
	Min, max	41.67, 84.13
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.08 (13.40)
	Median	1.52
	Min, max	-20.24, 22.22
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	69.96 (15.35)
	Median	71.43
	Min, max	38.10, 95.24
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (14.23)
	Median	4.76
	Min, max	-23.81, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	73.50 (15.12)
	Median	80.95
	Min, max	38.10, 88.89
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	6.11 (15.90)
	Median	4.76
	Min, max	-23.81, 26.98
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	67.86 (15.48)
	Median	64.29
	Min, max	42.86, 90.48
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	0.00 (11.31)
	Median	0.00
	Min, max	-19.05, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	69.52 (24.21)
	Median	78.10
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	-5.48 (16.30)
	Median	-4.76
	Min, max	-28.57, 23.81
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	50.95 (13.58)
	Median	50.00
	Min, max	28.57, 80.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-17.30 (19.71)
	Median	-14.29
	Min, max	-52.38, 9.52

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	65.08 (12.43)
	Median	61.90
	Min, max	42.86, 85.71
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	69.08 (15.64)
	Median	68.06
	Min, max	41.67, 88.57
Average change through Week 24	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	3.13 (12.89)
	Median	1.59
	Min, max	-20.24, 25.00
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	68.15 (17.36)
	Median	73.81
	Min, max	38.10, 85.71
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	1.90 (13.80)
	Median	0.00
	Min, max	-23.81, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	74.60 (17.45)
	Median	78.57
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	7.83 (15.72)
	Median	4.76
	Min, max	-23.81, 33.33
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	68.57 (18.60)
	Median	71.43
	Min, max	23.81, 90.48
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (87.50)
	Mean (SD)	3.40 (14.76)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	66.67 (22.13)
	Median	71.43
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (62.50)
	Mean (SD)	1.90 (21.32)
	Median	0.00
	Min, max	-28.57, 38.10
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	55.16 (18.83)
	Median	53.57
	Min, max	28.57, 85.71
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	-10.71 (15.78)
	Median	-10.71
	Min, max	-33.33, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	69.60 (15.13)
	Median	66.67
	Min, max	42.86, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	74.51 (11.45)
	Median	77.71
	Min, max	55.95, 90.48
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.92 (11.27)
	Median	5.95
	Min, max	-19.05, 25.71
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.19 (14.29)
	Median	76.19
	Min, max	52.38, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	6.59 (10.20)
	Median	9.52
	Min, max	-14.29, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	78.39 (10.76)
	Median	80.95
	Min, max	61.90, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	8.79 (13.45)
	Median	9.52
	Min, max	-14.29, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	73.41 (14.98)
	Median	73.81
	Min, max	52.38, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	4.37 (13.54)
	Median	2.38
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	82.43 (13.90)
	Median	85.71
	Min, max	57.14, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	8.36 (15.78)
	Median	3.81
	Min, max	-9.52, 38.10
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	59.15 (13.30)
	Median	52.38
	Min, max	42.86, 80.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-8.57 (21.72)
	Median	-4.76
	Min, max	-52.38, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	65.20 (15.23)
	Median	66.67
	Min, max	42.86, 85.71
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	75.57 (14.05)
	Median	82.02
	Min, max	41.67, 90.48
Average change through Week 24	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	9.87 (10.24)
	Median	9.52
	Min, max	-5.95, 25.71
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	72.79 (18.62)
	Median	76.19
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	6.59 (11.91)
	Median	9.52
	Min, max	-14.29, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	79.93 (13.23)
	Median	80.95
	Min, max	61.90, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	13.19 (13.21)
	Median	14.29
	Min, max	-4.76, 33.33
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	72.53 (20.22)
	Median	76.19
	Min, max	23.81, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (85.71)
	Mean (SD)	8.73 (16.97)
	Median	7.14
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	80.36 (17.90)
	Median	83.33
	Min, max	42.86, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (50.00)
	Mean (SD)	17.69 (17.33)
	Median	14.29
	Min, max	-4.76, 38.10
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	65.48 (9.01)
	Median	69.05
	Min, max	52.38, 71.43
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	5.95 (8.13)
	Median	7.14
	Min, max	-4.76, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	68.89 (12.45)
	Median	66.67
	Min, max	52.38, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	67.73 (13.21)
	Median	66.93
	Min, max	41.67, 88.57
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.16 (11.24)
	Median	0.00
	Min, max	-20.24, 17.14
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	70.79 (14.38)
	Median	71.43
	Min, max	38.10, 95.24
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.90 (12.57)
	Median	4.76
	Min, max	-23.81, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	72.91 (15.64)
	Median	76.19
	Min, max	38.10, 95.24
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.02 (14.53)
	Median	4.76
	Min, max	-23.81, 26.98
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	69.05 (13.82)
	Median	66.67
	Min, max	42.86, 90.48
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-0.34 (9.43)
	Median	0.00
	Min, max	-19.05, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	69.37 (21.00)
	Median	71.43
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	-2.46 (15.63)
	Median	-2.38
	Min, max	-28.57, 23.81
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	54.68 (16.31)
	Median	50.00
	Min, max	28.57, 85.71
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	-15.02 (18.83)
	Median	-11.90
	Min, max	-52.38, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	71.83 (16.80)
	Median	76.19
	Min, max	42.86, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	74.85 (14.31)
	Median	81.43
	Min, max	44.76, 90.48
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.03 (13.18)
	Median	1.98
	Min, max	-19.05, 25.00
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	74.60 (17.97)
	Median	76.19
	Min, max	42.86, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (11.21)
	Median	2.38
	Min, max	-14.29, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	76.98 (16.85)
	Median	80.95
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.16 (16.68)
	Median	2.38
	Min, max	-23.81, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	77.49 (14.30)
	Median	80.95
	Min, max	52.38, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	6.06 (13.82)
	Median	4.76
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	78.57 (21.14)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	5.95 (21.10)
	Median	2.38
	Min, max	-28.57, 38.10
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	52.38 (16.77)
	Median	50.00
	Min, max	28.57, 71.43
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	-18.25 (24.91)
	Median	-19.05
	Min, max	-52.38, 9.52

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	63.69 (9.97)
	Median	61.90
	Min, max	47.62, 85.71
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	69.16 (13.63)
	Median	68.25
	Min, max	41.67, 88.57
Average change through Week 24	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	4.66 (11.38)
	Median	3.33
	Min, max	-20.24, 25.71
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	69.75 (15.24)
	Median	71.43
	Min, max	38.10, 85.71
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	5.06 (13.30)
	Median	9.52
	Min, max	-23.81, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.82 (13.52)
	Median	76.19
	Min, max	47.62, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	10.62 (12.58)
	Median	9.52
	Min, max	-14.29, 33.33
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	66.07 (17.46)
	Median	66.67
	Min, max	23.81, 90.48
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	2.22 (14.27)
	Median	4.76
	Min, max	-23.81, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	70.56 (19.63)
	Median	73.81
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	4.24 (17.75)
	Median	3.81
	Min, max	-23.81, 38.10
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	61.01 (14.02)
	Median	57.14
	Min, max	47.62, 85.71
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	-3.54 (12.01)
	Median	-4.76
	Min, max	-19.05, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	70.33 (16.28)
	Median	66.67
	Min, max	42.86, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	69.98 (16.54)
	Median	67.62
	Min, max	41.67, 90.48
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.35 (11.84)
	Median	0.00
	Min, max	-20.24, 22.22
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	70.70 (19.72)
	Median	71.43
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.37 (13.95)
	Median	0.00
	Min, max	-23.81, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	75.70 (12.82)
	Median	80.95
	Min, max	47.62, 90.48
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	5.37 (13.37)
	Median	4.76
	Min, max	-14.29, 26.98
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	69.44 (21.63)
	Median	78.57
	Min, max	23.81, 90.48
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-1.59 (13.05)
	Median	0.00
	Min, max	-23.81, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	70.90 (21.35)
	Median	76.19
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-3.17 (10.38)
	Median	-4.76
	Min, max	-23.81, 14.29
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	48.10 (3.53)
	Median	47.62
	Min, max	42.86, 52.38
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	-20.48 (23.43)
	Median	-14.29
	Min, max	-52.38, 9.52

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	62.70 (10.90)
	Median	61.90
	Min, max	42.86, 76.19
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	71.01 (12.65)
	Median	68.25
	Min, max	44.76, 88.89
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.31 (11.92)
	Median	6.15
	Min, max	-17.14, 25.71
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	71.43 (15.06)
	Median	73.81
	Min, max	42.86, 95.24
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.73 (9.04)
	Median	9.52
	Min, max	-4.76, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	75.40 (16.10)
	Median	76.19
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	12.70 (16.16)
	Median	14.29
	Min, max	-23.81, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	70.13 (9.30)
	Median	71.43
	Min, max	57.14, 85.71
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	8.66 (10.82)
	Median	9.52
	Min, max	-9.52, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	74.29 (22.29)
	Median	80.48
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	11.19 (23.77)
	Median	14.29
	Min, max	-28.57, 38.10
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	61.27 (17.44)
	Median	61.90
	Min, max	28.57, 85.71
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	-4.87 (15.17)
	Median	-4.76
	Min, max	-33.33, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	68.83 (17.61)
	Median	76.19
	Min, max	42.86, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	76.09 (10.55)
	Median	78.10
	Min, max	55.95, 90.48
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	7.26 (12.43)
	Median	5.03
	Min, max	-19.05, 25.71
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	75.32 (18.42)
	Median	76.19
	Min, max	42.86, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	6.49 (10.71)
	Median	9.52
	Min, max	-14.29, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	83.41 (10.63)
	Median	85.71
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	14.57 (15.14)
	Median	14.29
	Min, max	-14.29, 33.33
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	75.66 (11.03)
	Median	76.19
	Min, max	52.38, 85.71
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	6.88 (13.70)
	Median	4.76
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	82.86 (15.05)
	Median	85.71
	Min, max	52.38, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	12.11 (21.51)
	Median	4.76
	Min, max	-14.29, 38.10
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	60.89 (11.29)
	Median	59.52
	Min, max	47.62, 80.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	-8.15 (20.95)
	Median	-4.76
	Min, max	-52.38, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	66.11 (10.90)
	Median	61.90
	Min, max	47.62, 85.71
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	68.72 (15.28)
	Median	67.94
	Min, max	41.67, 88.57
Average change through Week 24	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	1.83 (11.54)
	Median	1.59
	Min, max	-20.24, 22.22
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	69.58 (14.98)
	Median	73.81
	Min, max	38.10, 85.71
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	2.52 (13.27)
	Median	4.76
	Min, max	-23.81, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	71.96 (15.40)
	Median	71.43
	Min, max	38.10, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	4.20 (12.81)
	Median	4.76
	Min, max	-23.81, 23.81
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	68.25 (19.05)
	Median	66.67
	Min, max	23.81, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	2.24 (14.20)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	68.86 (21.26)
	Median	71.43
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (66.67)
	Mean (SD)	0.79 (16.35)
	Median	0.00
	Min, max	-28.57, 28.57
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	53.74 (18.99)
	Median	47.62
	Min, max	28.57, 85.71
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	-10.88 (17.97)
	Median	-9.52
	Min, max	-33.33, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	66.67 (28.11)
	Median	66.67
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	73.15 (18.30)
	Median	73.33
	Min, max	47.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	4.80 (20.18)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 52.78
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	62.96 (26.52)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	-7.07 (15.93)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	79.63 (19.44)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	11.11 (32.96)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 88.89
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	66.67 (26.29)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	10 (83.33)
	Mean (SD)	2.22 (23.89)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	80.56 (16.53)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (58.33)
	Mean (SD)	17.46 (29.99)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 77.78
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	93.33 (6.09)
	Median	88.89
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (15.71)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	80.66 (14.33)
	Median	80.56
	Min, max	48.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.88 (17.63)
	Median	6.67
	Min, max	-28.89, 30.56
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.92 (18.40)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.85 (21.97)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	82.05 (21.53)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.27 (22.01)
	Median	11.11
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	78.70 (16.72)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	1.85 (22.64)
	Median	5.56
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	84.72 (19.64)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	1.39 (19.19)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	81.48 (16.67)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	6.17 (20.12)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	72.59 (25.15)
	Median	88.89
	Min, max	11.11, 88.89
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	78.40 (16.16)
	Median	79.17
	Min, max	47.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	4.93 (18.70)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 52.78
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	70.83 (24.64)
	Median	72.22
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	-3.70 (19.99)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (19.88)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	9.63 (30.54)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 88.89
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	71.11 (24.42)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (87.50)
	Mean (SD)	-0.79 (23.66)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	87.88 (13.57)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	10 (62.50)
	Mean (SD)	16.67 (23.57)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 77.78
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	94.44 (6.09)
	Median	94.44
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	9.26 (8.36)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	73.50 (21.05)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	75.01 (19.41)
	Median	75.00
	Min, max	38.89, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.51 (15.56)
	Median	0.00
	Min, max	-28.89, 30.56
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	70.09 (24.59)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-3.42 (16.60)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	78.63 (20.01)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	5.13 (20.09)
	Median	11.11
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	75.93 (21.10)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	4.63 (17.38)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	71.60 (22.98)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-4.94 (16.77)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	81.48 (16.67)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	3.70 (20.03)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	64.10 (29.10)
	Median	66.67
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	73.78 (18.69)
	Median	77.78
	Min, max	38.89, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	8.30 (17.53)
	Median	0.00
	Min, max	-7.41, 52.78
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	64.29 (26.93)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	-2.56 (14.45)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	80.16 (18.58)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	14.53 (30.22)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 88.89
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	72.65 (25.91)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (85.71)
	Mean (SD)	11.11 (14.98)
	Median	5.56
	Min, max	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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	75.00 (21.21)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (50.00)
	Mean (SD)	15.87 (30.67)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 77.78
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	91.67 (10.64)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	13.89 (16.67)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	80.74 (12.22)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	79.78 (16.31)
	Median	80.56
	Min, max	48.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.96 (16.03)
	Median	-2.22
	Min, max	-28.89, 20.00
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	76.30 (20.52)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-4.44 (21.33)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	82.22 (21.33)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.48 (20.52)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	73.81 (20.26)
	Median	72.22
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-6.35 (22.10)
	Median	-5.56
	Min, max	-55.56, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	84.26 (18.63)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	0.93 (16.04)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	84.85 (15.93)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	3.03 (15.78)
	Median	11.11
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	68.52 (28.36)
	Median	72.22
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	74.03 (19.57)
	Median	76.39
	Min, max	38.89, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.51 (19.48)
	Median	-1.11
	Min, max	-13.89, 52.78
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	67.59 (27.81)
	Median	72.22
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-0.93 (14.57)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (21.78)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	12.04 (29.76)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 88.89
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	73.74 (23.97)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	8.08 (17.98)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	73.61 (20.52)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	5.56 (30.86)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 77.78
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	83.33 (16.85)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	1.85 (22.68)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	76.39 (18.09)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 88.89
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.90 (16.09)
	Median	77.78
	Min, max	47.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	1.71 (15.51)
	Median	3.33
	Min, max	-28.89, 25.00
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	72.55 (21.91)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-5.56 (20.69)
	Median	5.56
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.70 (18.82)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	4.17 (22.91)
	Median	11.11
	Min, max	-44.44, 55.56
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	72.92 (22.58)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (88.24)
	Mean (SD)	-2.96 (22.01)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	85.19 (18.55)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (64.71)
	Mean (SD)	7.07 (16.68)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	88.89 (13.61)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	8.64 (10.80)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	75.21 (19.85)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	71.15 (18.96)
	Median	75.00
	Min, max	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-4.06 (14.88)
	Median	-6.67
	Min, max	-28.89, 30.56
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (23.57)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-8.55 (18.79)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	72.65 (24.27)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-2.56 (21.83)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	70.37 (20.83)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-3.70 (19.73)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	71.60 (22.98)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-6.17 (14.81)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 11.11
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	75.56 (16.48)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	-2.22 (24.09)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (23.45)
	Median	72.22
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	82.52 (13.03)
	Median	82.22
	Min, max	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	10.29 (17.65)
	Median	11.11
	Min, max	-20.00, 52.78
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (24.22)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (17.16)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.96 (12.04)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	15.74 (26.57)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 88.89
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	75.76 (20.98)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	6.06 (23.50)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	90.28 (9.27)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	18.06 (25.15)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 77.78
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	91.36 (10.80)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	11.11 (9.62)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	73.74 (25.47)
	Median	77.78
	Min, max	11.11, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	84.61 (12.19)
	Median	86.67
	Min, max	63.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	10.88 (17.81)
	Median	6.67
	Min, max	-6.67, 52.78
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	76.77 (23.55)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	3.03 (12.26)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (12.17)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	15.15 (26.42)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 88.89
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	81.48 (17.57)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	12.35 (19.60)
	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 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	87.30 (10.00)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	15.87 (29.30)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 77.78
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	88.89 (15.71)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	9.72 (17.25)
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 18
Baseline	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	72.55 (21.91)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	72.16 (18.75)
	Median	75.00
	Min, max	38.89, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	-1.54 (15.17)
	Median	-2.22
	Min, max	-28.89, 25.00
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (24.40)
	Median	61.11
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	-7.84 (20.32)
	Median	-11.11
	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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	76.54 (22.19)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	2.61 (25.01)
	Median	0.00
	Min, max	-44.44, 55.56
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	69.14 (24.27)
	Median	72.22
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	17 (94.44)
	Mean (SD)	-3.92 (19.62)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 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.

Table 1.2.2.8.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Child's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	76.92 (22.89)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (66.67)
	Mean (SD)	0.93 (17.38)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	84.13 (14.14)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	1.59 (14.95)
	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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	11
mean (SD)	78.79 (13.10)
Week 24	
n	5
mean (SD)	88.33 (13.94)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	5.00 (13.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	5.09 (2.21)
95% CI of LS mean	(0.13, 10.05)
P-value	0.0452

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	85.90 (7.89)
Week 24	
n	9
mean (SD)	94.44 (5.89)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	10.19 (10.85)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	8.77 (2.51)
95% CI of LS mean	(3.37, 14.17)
P-value	0.0037

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	15
mean (SD)	81.11 (11.98)
Week 24	
n	6
mean (SD)	91.67 (13.94)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	11.11 (15.52)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	5.51 (2.21)
95% CI of LS mean	(0.76, 10.26)
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 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	82.69 (12.48)
Week 24	
n	9
mean (SD)	92.59 (5.01)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.26 (12.11)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	4.87 (2.09)
95% CI of LS mean	(0.31, 9.42)
P-value	0.0381

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	13
mean (SD)	78.21 (15.04)
Week 24	
n	4
mean (SD)	93.75 (4.17)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	12.50 (14.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	7.01 (2.49)
95% CI of LS mean	(1.61, 12.40)
P-value	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	85.00 (7.84)
Week 24	
n	11
mean (SD)	91.67 (10.54)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	9.09 (13.15)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	5.63 (2.03)
95% CI of LS mean	(1.31, 9.95)
P-value	0.0141

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	81.25 (13.35)
Week 24	
n	6
mean (SD)	93.06 (3.40)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	11.11 (12.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	7.43 (1.44)
95% CI of LS mean	(4.28, 10.58)
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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	82.29 (11.33)
Week 24	
n	9
mean (SD)	91.67 (11.79)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.26 (14.10)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	4.49 (2.58)
95% CI of LS mean	(-1.17, 10.15)
P-value	0.1091

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	86.54 (9.94)
Week 24	
n	5
mean (SD)	91.67 (5.89)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	5.00 (12.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	4.99 (3.04)
95% CI of LS mean	(-1.60, 11.57)
P-value	0.1255

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	79.86 (10.33)
Week 24	
n	9
mean (SD)	92.59 (11.37)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	10.19 (11.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	8.20 (1.84)
95% CI of LS mean	(3.94, 12.46)
P-value	0.0022

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	82.58 (12.05)
Week 24	
n	8
mean (SD)	94.79 (6.20)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	9.38 (10.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	9.31 (1.68)
95% CI of LS mean	(5.57, 13.04)
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 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	17
mean (SD)	81.37 (12.34)
Week 24	
n	7
mean (SD)	89.29 (11.50)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	10.71 (16.47)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	2.84 (2.24)
95% CI of LS mean	(-2.15, 7.83)
P-value	0.2336

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	11
mean (SD)	79.80 (22.67)
Week 24	
n	5
mean (SD)	100.00 (0.00)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	2.22 (4.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	2.86 (2.21)
95% CI of LS mean	(-2.28, 8.01)
P-value	0.2335

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	95.73 (7.23)
Week 24	
n	9
mean (SD)	96.30 (7.86)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	1.23 (6.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	3.46 (2.48)
95% CI of LS mean	(-1.98, 8.90)
P-value	0.1897

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	15
mean (SD)	85.19 (20.43)
Week 24	
n	6
mean (SD)	100.00 (0.00)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	1.85 (4.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.07 (1.55)
95% CI of LS mean	(0.69, 7.44)
P-value	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	91.45 (11.25)
Week 24	
n	9
mean (SD)	96.30 (7.86)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	3.70 (9.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	2.64 (1.93)
95% CI of LS mean	(-1.60, 6.88)
P-value	0.1986

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	13
mean (SD)	78.63 (20.01)
Week 24	
n	4
mean (SD)	100.00 (0.00)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	8.33 (10.64)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	5.98 (2.28)
95% CI of LS mean	(0.99, 10.98)
P-value	0.0230

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	96.30 (6.86)
Week 24	
n	11
mean (SD)	96.97 (7.19)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	1.01 (5.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	1.63 (2.04)
95% CI of LS mean	(-2.77, 6.02)
P-value	0.4392

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	85.19 (17.94)
Week 24	
n	6
mean (SD)	96.30 (9.07)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	3.70 (11.48)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	4.21 (2.31)
95% CI of LS mean	(-0.89, 9.31)
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 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	90.28 (16.17)
Week 24	
n	9
mean (SD)	98.77 (3.70)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	2.47 (4.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	2.41 (0.93)
95% CI of LS mean	(0.41, 4.40)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	90.60 (15.61)
Week 24	
n	5
mean (SD)	95.56 (9.94)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.00 (7.86)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	4.69 (1.92)
95% CI of LS mean	(0.58, 8.80)
P-value	0.0281

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	91.67 (13.50)
Week 24	
n	9
mean (SD)	98.77 (3.70)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	2.47 (4.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	3.58 (1.29)
95% CI of LS mean	(0.68, 6.48)
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 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	91.92 (13.23)
Week 24	
n	8
mean (SD)	97.22 (7.86)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.00 (5.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	2.61 (2.42)
95% CI of LS mean	(-2.83, 8.06)
P-value	0.3073

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	17
mean (SD)	85.62 (18.74)
Week 24	
n	7
mean (SD)	98.41 (4.20)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	6.35 (8.74)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	4.29 (1.30)
95% CI of LS mean	(1.52, 7.06)
P-value	0.0049

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	11
mean (SD)	84.85 (17.41)
Week 24	
n	5
mean (SD)	100.00 (0.00)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	6.67 (14.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	6.01 (5.48)
95% CI of LS mean	(-6.36, 18.37)
P-value	0.3008

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	58.97 (30.89)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (16.67)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	22.22 (23.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	9.72 (5.63)
95% CI of LS mean	(-2.81, 22.26)
P-value	0.1146

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	15
mean (SD)	71.11 (33.01)
Week 24	
n	6
mean (SD)	94.44 (13.61)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	16.67 (18.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	5.90 (4.95)
95% CI of LS mean	(-4.86, 16.65)
P-value	0.2562

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	79.49 (21.68)
Week 24	
n	9
mean (SD)	92.59 (14.70)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	14.81 (24.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	11.66 (3.06)
95% CI of LS mean	(4.95, 18.36)
P-value	0.0027

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	13
mean (SD)	79.49 (28.99)
Week 24	
n	4
mean (SD)	91.67 (16.67)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	8.33 (16.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	8.81 (4.86)
95% CI of LS mean	(-1.75, 19.36)
P-value	0.0944

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	71.11 (27.79)
Week 24	
n	11
mean (SD)	93.94 (13.48)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	18.18 (22.92)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	10.69 (3.48)
95% CI of LS mean	(3.09, 18.29)
P-value	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	83.33 (22.47)
Week 24	
n	6
mean (SD)	88.89 (17.21)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	11.11 (17.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	7.97 (4.42)
95% CI of LS mean	(-2.11, 18.05)
P-value	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	68.75 (30.96)
Week 24	
n	9
mean (SD)	96.30 (11.11)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	18.52 (24.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	9.90 (4.35)
95% CI of LS mean	(0.53, 19.27)
P-value	0.0399

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	69.23 (31.80)
Week 24	
n	5
mean (SD)	93.33 (14.91)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	26.67 (27.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	9.64 (4.77)
95% CI of LS mean	(-0.87, 20.15)
P-value	0.0685

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	77.78 (25.95)
Week 24	
n	9
mean (SD)	92.59 (14.70)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	11.11 (16.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	8.12 (4.60)
95% CI of LS mean	(-2.13, 18.38)
P-value	0.1079

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	87.88 (16.82)
Week 24	
n	8
mean (SD)	95.83 (11.79)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	12.50 (17.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	18.77 (4.54)
95% CI of LS mean	(8.40, 29.14)
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 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	17
mean (SD)	66.67 (31.18)
Week 24	
n	7
mean (SD)	90.48 (16.27)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	19.05 (26.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	6.03 (4.10)
95% CI of LS mean	(-2.75, 14.82)
P-value	0.1631

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	11
mean (SD)	93.94 (7.64)
Week 24	
n	5
mean (SD)	100.00 (0.00)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	4.44 (6.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	2.35 (3.75)
95% CI of LS mean	(-6.12, 10.82)
P-value	0.5460

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	86.32 (20.36)
Week 24	
n	9
mean (SD)	90.12 (11.71)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	6.17 (20.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-1.62 (3.18)
95% CI of LS mean	(-8.64, 5.40)
P-value	0.6204

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	15
mean (SD)	92.59 (10.84)
Week 24	
n	6
mean (SD)	96.30 (5.74)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-1.85 (8.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-0.52 (3.57)
95% CI of LS mean	(-8.19, 7.14)
P-value	0.8852

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	87.18 (20.21)
Week 24	
n	9
mean (SD)	90.12 (12.96)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	7.41 (21.52)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	2.66 (1.82)
95% CI of LS mean	(-1.30, 6.62)
P-value	0.1701

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	13
mean (SD)	86.32 (19.33)
Week 24	
n	4
mean (SD)	91.67 (10.64)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	11.11 (32.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	2.26 (3.29)
95% CI of LS mean	(-4.87, 9.39)
P-value	0.5042

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	93.33 (11.73)
Week 24	
n	11
mean (SD)	92.93 (11.41)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	1.01 (9.24)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-0.28 (2.77)
95% CI of LS mean	(-6.27, 5.71)
P-value	0.9217

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	91.67 (19.61)
Week 24	
n	6
mean (SD)	88.89 (9.94)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	1.85 (27.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	0.68 (1.75)
95% CI of LS mean	(-3.18, 4.54)
P-value	0.7039

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	88.89 (12.83)
Week 24	
n	9
mean (SD)	95.06 (11.26)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	4.94 (8.07)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	-0.13 (3.34)
95% CI of LS mean	(-7.29, 7.02)
P-value	0.9685

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	88.89 (19.77)
Week 24	
n	5
mean (SD)	91.11 (9.30)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	8.89 (27.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-0.25 (3.25)
95% CI of LS mean	(-7.33, 6.83)
P-value	0.9401

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	89.81 (12.94)
Week 24	
n	9
mean (SD)	95.06 (11.26)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	3.70 (7.86)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	4.08 (1.54)
95% CI of LS mean	(0.68, 7.47)
P-value	0.0230

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	89.90 (20.16)
Week 24	
n	8
mean (SD)	97.22 (5.14)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	8.33 (20.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	4.53 (1.41)
95% CI of LS mean	(1.37, 7.69)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	17
mean (SD)	90.20 (12.96)
Week 24	
n	7
mean (SD)	87.30 (13.50)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-1.59 (13.50)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-2.30 (3.10)
95% CI of LS mean	(-8.87, 4.28)
P-value	0.4691

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	11
mean (SD)	77.27 (14.60)
Week 24	
n	5
mean (SD)	96.67 (3.49)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	11.67 (5.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	3.21 (2.39)
95% CI of LS mean	(-2.16, 8.57)
P-value	0.2108

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	73.40 (12.79)
Week 24	
n	9
mean (SD)	80.09 (13.63)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	2.31 (7.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	4.91 (2.58)
95% CI of LS mean	(-0.73, 10.56)
P-value	0.0821

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	15
mean (SD)	73.89 (14.56)
Week 24	
n	6
mean (SD)	88.89 (14.11)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	6.25 (4.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.13 (2.09)
95% CI of LS mean	(-0.76, 9.02)
P-value	0.0868

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	79.17 (12.38)
Week 24	
n	9
mean (SD)	84.72 (13.18)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	4.63 (9.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	1.59 (2.25)
95% CI of LS mean	(-3.34, 6.52)
P-value	0.4944

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	13
mean (SD)	75.00 (14.43)
Week 24	
n	4
mean (SD)	86.46 (16.45)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	6.25 (12.50)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	3.03 (2.24)
95% CI of LS mean	(-1.85, 7.91)
P-value	0.2005

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	77.50 (13.25)
Week 24	
n	11
mean (SD)	86.36 (12.79)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	4.92 (6.41)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	5.00 (2.11)
95% CI of LS mean	(0.45, 9.55)
P-value	0.0336

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	79.17 (13.53)
Week 24	
n	6
mean (SD)	82.64 (16.12)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	4.17 (10.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	4.03 (2.50)
95% CI of LS mean	(-1.54, 9.60)
P-value	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	74.22 (13.71)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (11.22)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	6.02 (6.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	5.02 (2.07)
95% CI of LS mean	(0.54, 9.49)
P-value	0.0307

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	76.28 (9.83)
Week 24	
n	5
mean (SD)	79.17 (12.15)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	1.67 (10.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	2.40 (2.71)
95% CI of LS mean	(-3.52, 8.31)
P-value	0.3935

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	74.31 (17.66)
Week 24	
n	9
mean (SD)	89.81 (13.52)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	7.87 (6.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	6.26 (2.10)
95% CI of LS mean	(1.53, 11.00)
P-value	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	82.20 (13.58)
Week 24	
n	8
mean (SD)	89.06 (11.98)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	4.69 (9.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	4.25 (2.55)
95% CI of LS mean	(-3.24, 11.73)
P-value	0.1811

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	17
mean (SD)	72.55 (12.59)
Week 24	
n	7
mean (SD)	83.33 (14.83)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	5.95 (7.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	1.67 (2.28)
95% CI of LS mean	(-3.26, 6.60)
P-value	0.4776

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	11
mean (SD)	77.27 (20.85)
Week 24	
n	5
mean (SD)	90.00 (13.83)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-1.11 (6.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	2.80 (2.66)
95% CI of LS mean	(-3.20, 8.80)
P-value	0.3191

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	89.74 (9.85)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (13.89)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-0.62 (10.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	2.38 (3.48)
95% CI of LS mean	(-5.23, 10.00)
P-value	0.5074

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	15
mean (SD)	78.15 (18.36)
Week 24	
n	6
mean (SD)	81.48 (15.58)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-2.78 (6.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-3.40 (4.33)
95% CI of LS mean	(-12.75, 5.94)
P-value	0.4457

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	93.59 (8.74)
Week 24	
n	9
mean (SD)	95.68 (7.75)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	0.62 (9.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	7.47 (3.00)
95% CI of LS mean	(1.07, 13.87)
P-value	0.0251

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	13
mean (SD)	81.20 (21.34)
Week 24	
n	4
mean (SD)	97.22 (5.56)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	1.39 (2.78)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	4.68 (2.63)
95% CI of LS mean	(-1.01, 10.38)
P-value	0.0989

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	88.89 (10.07)
Week 24	
n	11
mean (SD)	87.37 (14.29)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	-1.52 (9.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-4.68 (4.45)
95% CI of LS mean	(-14.89, 5.53)
P-value	0.3227

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	84.26 (21.30)
Week 24	
n	6
mean (SD)	91.67 (15.61)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.00 (7.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	3.88 (2.30)
95% CI of LS mean	(-1.21, 8.97)
P-value	0.1213

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	86.11 (12.34)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (12.11)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-1.23 (9.93)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	-0.76 (4.65)
95% CI of LS mean	(-11.09, 9.56)
P-value	0.8729

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	88.89 (11.56)
Week 24	
n	5
mean (SD)	88.89 (11.11)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-1.11 (12.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-0.60 (4.65)
95% CI of LS mean	(-10.76, 9.57)
P-value	0.9003

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	82.87 (20.44)
Week 24	
n	9
mean (SD)	89.51 (15.07)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-0.62 (7.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	2.40 (3.09)
95% CI of LS mean	(-4.60, 9.39)
P-value	0.4578

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	85.86 (21.71)
Week 24	
n	8
mean (SD)	92.36 (11.48)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.00 (5.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	5.30 (2.36)
95% CI of LS mean	(-0.86, 11.46)
P-value	0.0774

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	17
mean (SD)	84.97 (12.69)
Week 24	
n	7
mean (SD)	87.30 (15.29)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-1.59 (11.88)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-1.57 (3.29)
95% CI of LS mean	(-8.61, 5.46)
P-value	0.6394

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	11
mean (SD)	65.80 (11.82)
Week 24	
n	5
mean (SD)	66.67 (13.88)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	1.90 (11.47)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	6.73 (3.03)
95% CI of LS mean	(-0.03, 13.50)
P-value	0.0508

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	67.40 (15.04)
Week 24	
n	9
mean (SD)	50.95 (13.58)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-17.30 (19.71)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-1.18 (3.28)
95% CI of LS mean	(-8.40, 6.03)
P-value	0.7250

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	15
mean (SD)	65.08 (12.43)
Week 24	
n	6
mean (SD)	55.16 (18.83)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-10.71 (15.78)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	0.75 (3.52)
95% CI of LS mean	(-6.80, 8.30)
P-value	0.8342

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	69.60 (15.13)
Week 24	
n	9
mean (SD)	59.15 (13.30)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-8.57 (21.72)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	5.18 (2.58)
95% CI of LS mean	(-0.54, 10.91)
P-value	0.0714

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	13
mean (SD)	65.20 (15.23)
Week 24	
n	4
mean (SD)	65.48 (9.01)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	5.95 (8.13)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	8.58 (3.12)
95% CI of LS mean	(1.82, 15.35)
P-value	0.0169

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	68.89 (12.45)
Week 24	
n	11
mean (SD)	54.68 (16.31)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	-15.02 (18.83)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-1.62 (3.25)
95% CI of LS mean	(-8.66, 5.43)
P-value	0.6273

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	71.83 (16.80)
Week 24	
n	6
mean (SD)	52.38 (16.77)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-18.25 (24.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	3.27 (3.47)
95% CI of LS mean	(-4.42, 10.95)
P-value	0.3682

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	63.69 (9.97)
Week 24	
n	9
mean (SD)	61.01 (14.02)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-3.54 (12.01)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	2.34 (3.50)
95% CI of LS mean	(-5.19, 9.88)
P-value	0.5147

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	70.33 (16.28)
Week 24	
n	5
mean (SD)	48.10 (3.53)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-20.48 (23.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-2.24 (3.33)
95% CI of LS mean	(-9.56, 5.07)
P-value	0.5147

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	62.70 (10.90)
Week 24	
n	9
mean (SD)	61.27 (17.44)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-4.87 (15.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	6.25 (3.68)
95% CI of LS mean	(-1.91, 14.42)
P-value	0.1190

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	68.83 (17.61)
Week 24	
n	8
mean (SD)	60.89 (11.29)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-8.15 (20.95)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	9.09 (2.58)
95% CI of LS mean	(3.14, 15.04)
P-value	0.0078

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	17
mean (SD)	66.11 (10.90)
Week 24	
n	7
mean (SD)	53.74 (18.99)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-10.88 (17.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-0.12 (2.99)
95% CI of LS mean	(-6.47, 6.24)
P-value	0.9689

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	11
mean (SD)	66.67 (28.11)
Week 24	
n	5
mean (SD)	93.33 (6.09)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	6.67 (9.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	3.35 (4.16)
95% CI of LS mean	(-5.99, 12.68)
P-value	0.4412

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	77.78 (15.71)
Week 24	
n	9
mean (SD)	81.48 (16.67)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	6.17 (20.12)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	6.25 (4.51)
95% CI of LS mean	(-3.59, 16.08)
P-value	0.1913

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	15
mean (SD)	72.59 (25.15)
Week 24	
n	6
mean (SD)	94.44 (6.09)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	9.26 (8.36)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	6.78 (3.25)
95% CI of LS mean	(-0.18, 13.73)
P-value	0.0553

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	73.50 (21.05)
Week 24	
n	9
mean (SD)	81.48 (16.67)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	3.70 (20.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	2.23 (4.00)
95% CI of LS mean	(-6.64, 11.11)
P-value	0.5882

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	13
mean (SD)	64.10 (29.10)
Week 24	
n	4
mean (SD)	91.67 (10.64)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	13.89 (16.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	6.15 (3.36)
95% CI of LS mean	(-1.13, 13.44)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	80.74 (12.22)
Week 24	
n	11
mean (SD)	84.85 (15.93)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	3.03 (15.78)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	2.35 (4.92)
95% CI of LS mean	(-8.15, 12.84)
P-value	0.6402

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	68.52 (28.36)
Week 24	
n	6
mean (SD)	83.33 (16.85)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	1.85 (22.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	3.28 (4.19)
95% CI of LS mean	(-6.06, 12.63)
P-value	0.4517

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	16
mean (SD)	76.39 (18.09)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (13.61)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	8.64 (10.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	4.18 (3.40)
95% CI of LS mean	(-3.07, 11.44)
P-value	0.2379

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	75.21 (19.85)
Week 24	
n	5
mean (SD)	75.56 (16.48)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-2.22 (24.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-3.35 (4.09)
95% CI of LS mean	(-12.27, 5.58)
P-value	0.4291

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	72.22 (23.45)
Week 24	
n	9
mean (SD)	91.36 (10.80)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	11.11 (9.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	10.96 (3.17)
95% CI of LS mean	(2.93, 18.99)
P-value	0.0166

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	73.74 (25.47)
Week 24	
n	8
mean (SD)	88.89 (15.71)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	9.72 (17.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	11.59 (2.66)
95% CI of LS mean	(5.32, 17.86)
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 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 1.2.2.8.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	17
mean (SD)	72.55 (21.91)
Week 24	
n	7
mean (SD)	84.13 (14.14)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	1.59 (14.95)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	-1.51 (3.33)
95% CI of LS mean	(-8.60, 5.58)
P-value	0.6573

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.9.1
Subgroup Factor Test for
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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)	0.9577

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	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 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	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 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	6 (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 1.2.2.9.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18 n (%)
≥4 Absolute Change through Week 24	10 (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 1.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - 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%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.10.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

CFQ-R Domain	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 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

CFQ-R Domain	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 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

CFQ-R Domain	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 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

CFQ-R Domain	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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 11 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 1.2.2.10.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 18 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.4853
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.8650
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.7920
Sex (Male vs. Female)	0.2285
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.9632
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.4223

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.7515
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.4391
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.1410
Sex (Male vs. Female)	0.8238
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.4351
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.6518

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.7770
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.3345
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.4393
Sex (Male vs. Female)	0.9750
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.1079
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.2407

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.2996
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.8737
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.3436
Sex (Male vs. Female)	0.4150
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.7590
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.4037

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.2105
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.7367
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.1823
Sex (Male vs. Female)	0.6682
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.2290
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.3728

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.8304
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.0771
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.0529
Sex (Male vs. Female)	0.1091
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.5849
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.1622

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.6586
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.7878
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.7446
Sex (Male vs. Female)	0.8799
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.1534
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.1023

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.7983
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.7122
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.9840
Sex (Male vs. Female)	0.4589
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.5041
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.5957

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.6472
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.4266
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.6188
Sex (Male vs. Female)	0.2627
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.0842
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.7296

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.1662
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.3012
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.5614
Sex (Male vs. Female)	0.0127
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.2484
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.6739

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.1
Subgroup Factor Test for
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	0.9217
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.0845
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.8705
Sex (Male vs. Female)	0.3877
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.2544
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.1618

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	74.54 (17.16)
	Median	75.00
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.35 (8.48)
	Median	92.87
	Min, max	75.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	15.82 (14.87)
	Median	16.48
	Min, max	-4.17, 41.67
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	91.67 (12.19)
	Median	97.22
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	17.13 (15.25)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	89.35 (11.95)
	Median	91.67
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	14.81 (17.46)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 38.89
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	84.75 (15.47)
	Median	88.89
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	11.52 (18.81)
	Median	15.56
	Min, max	-11.11, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	89.58 (10.89)
	Median	91.67
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	13.89 (19.01)
	Median	8.33
	Min, max	-5.56, 50.00
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	95.56 (6.09)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	23.33 (9.13)
	Median	27.78
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (5.56)
	Median	88.89
	Min, max	83.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.33 (6.51)
	Median	87.50
	Min, max	76.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.56 (9.20)
	Median	-1.85
	Min, max	-17.78, 16.67
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.62 (14.01)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-4.27 (14.73)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	89.32 (13.51)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.43 (16.11)
	Median	5.56
	Min, max	-27.78, 16.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	80.56 (20.99)
	Median	86.11
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-8.33 (22.03)
	Median	-5.56
	Min, max	-61.11, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	93.75 (5.51)
	Median	91.67
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	6.25 (8.10)
	Median	5.56
	Min, max	-5.56, 16.67
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	97.53 (2.93)
	Median	100.00
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	9.88 (6.68)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	82.29 (13.49)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	88.08 (8.67)
	Median	88.89
	Min, max	70.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	5.79 (12.00)
	Median	0.19
	Min, max	-6.94, 33.33
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	84.72 (16.67)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	2.43 (19.77)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	86.81 (16.96)
	Median	91.67
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	4.51 (17.48)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	86.22 (14.64)
	Median	88.89
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	4.37 (13.41)
	Median	5.56
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	89.90 (9.24)
	Median	88.89
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	8.59 (12.01)
	Median	5.56
	Min, max	-5.56, 33.33
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	95.37 (5.46)
	Median	97.22
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	21.30 (9.57)
	Median	22.22
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	82.48 (14.50)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	90.04 (6.82)
	Median	88.89
	Min, max	76.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	7.56 (16.52)
	Median	8.33
	Min, max	-17.78, 41.67
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	90.60 (7.98)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	8.12 (14.45)
	Median	5.56
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (10.88)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	6.41 (20.14)
	Median	5.56
	Min, max	-27.78, 38.89
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	80.56 (20.45)
	Median	86.11
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-1.39 (28.64)
	Median	0.00
	Min, max	-61.11, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	95.06 (6.48)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	11.73 (15.82)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 50.00
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	97.53 (2.93)
	Median	100.00
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	10.49 (7.05)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	84.92 (13.51)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	91.18 (8.65)
	Median	94.95
	Min, max	70.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	6.26 (14.07)
	Median	3.24
	Min, max	-12.50, 33.33
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	91.67 (11.68)
	Median	97.22
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	6.75 (16.33)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	88.10 (15.39)
	Median	91.67
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	3.17 (19.33)
	Median	2.78
	Min, max	-33.33, 38.89
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	88.80 (9.84)
	Median	88.89
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	4.19 (14.47)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	94.44 (7.27)
	Median	97.22
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	6.25 (9.59)
	Median	2.78
	Min, max	-5.56, 22.22
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	97.22 (3.21)
	Median	97.22
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	11.11 (7.86)
	Median	13.89
	Min, max	0.00, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (13.90)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 94.44
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.88 (6.57)
	Median	87.50
	Min, max	75.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	6.88 (14.35)
	Median	4.17
	Min, max	-17.78, 41.67
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (14.40)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	3.33 (18.99)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	87.41 (13.84)
	Median	88.89
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	7.41 (17.90)
	Median	5.56
	Min, max	-27.78, 38.89
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	78.97 (21.48)
	Median	86.11
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	-0.40 (26.46)
	Median	5.56
	Min, max	-61.11, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	90.74 (8.97)
	Median	88.89
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	12.50 (15.56)
	Median	8.33
	Min, max	-5.56, 50.00
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	96.46 (4.49)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	16.16 (10.08)
	Median	16.67
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (14.21)
	Median	86.11
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	91.53 (5.76)
	Median	91.67
	Min, max	81.94, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.19 (15.93)
	Median	5.28
	Min, max	-12.50, 41.67
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	89.81 (11.07)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.48 (15.50)
	Median	5.56
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	89.35 (8.36)
	Median	88.89
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.02 (17.80)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 38.89
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	87.78 (14.82)
	Median	93.33
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	4.95 (24.10)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	94.44 (6.64)
	Median	97.22
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	10.42 (17.17)
	Median	2.78
	Min, max	0.00, 50.00
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	96.30 (2.87)
	Median	94.44
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	9.26 (5.74)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.70 (13.72)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.14 (8.70)
	Median	87.50
	Min, max	70.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	5.44 (12.78)
	Median	4.17
	Min, max	-17.78, 31.48
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.62 (15.22)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.92 (19.22)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.60 (17.57)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.90 (19.33)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 38.89
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	80.90 (18.81)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-0.35 (19.61)
	Median	5.56
	Min, max	-61.11, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	90.74 (9.28)
	Median	91.67
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	9.72 (11.39)
	Median	8.33
	Min, max	-5.56, 33.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	96.91 (4.90)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	18.52 (10.02)
	Median	16.67
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.32 (13.15)
	Median	88.89
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.58 (7.71)
	Median	88.89
	Min, max	70.83, 98.15
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.25 (14.93)
	Median	-3.70
	Min, max	-17.78, 41.67
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.90 (12.13)
	Median	88.89
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.43 (14.25)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	82.05 (15.74)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-4.27 (19.27)
	Median	-5.56
	Min, max	-33.33, 38.89
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	83.70 (20.25)
	Median	91.11
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-2.41 (27.40)
	Median	-2.78
	Min, max	-61.11, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	95.06 (5.16)
	Median	94.44
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	10.49 (17.00)
	Median	5.56
	Min, max	-5.56, 50.00
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	96.67 (3.04)
	Median	94.44
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	5.56 (5.56)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	78.24 (14.11)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	89.78 (7.98)
	Median	88.19
	Min, max	75.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	11.54 (10.24)
	Median	13.33
	Min, max	-3.70, 31.48
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.04 (16.64)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.80 (20.71)
	Median	11.11
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	93.06 (12.11)
	Median	100.00
	Min, max	61.11, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	14.81 (12.83)
	Median	16.67
	Min, max	-11.11, 38.89
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	81.82 (16.50)
	Median	88.89
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	4.55 (12.87)
	Median	5.56
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	90.97 (11.09)
	Median	94.44
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	13.19 (10.26)
	Median	13.89
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	96.91 (4.90)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	19.75 (7.91)
	Median	16.67
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	86.36 (10.35)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	93.59 (6.27)
	Median	95.83
	Min, max	81.94, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	7.22 (13.16)
	Median	9.26
	Min, max	-12.50, 33.33
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	95.96 (7.07)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	9.60 (14.29)
	Median	5.56
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	89.39 (12.54)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	3.03 (17.81)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	91.36 (6.87)
	Median	88.89
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	5.56 (14.70)
	Median	5.56
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	93.65 (8.74)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	6.35 (7.47)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 16.67
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	98.61 (2.57)
	Median	100.00
	Min, max	94.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	13.19 (8.37)
	Median	13.89
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	79.94 (15.14)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	86.13 (7.43)
	Median	87.27
	Min, max	70.83, 98.15
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	6.19 (14.79)
	Median	3.19
	Min, max	-17.78, 41.67
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	82.10 (14.07)
	Median	83.33
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	2.16 (19.07)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	86.73 (15.61)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	6.79 (19.11)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 38.89
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	79.88 (19.77)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	-0.06 (24.06)
	Median	2.78
	Min, max	-61.11, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	91.45 (8.37)
	Median	94.44
	Min, max	72.22, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	11.97 (15.85)
	Median	11.11
	Min, max	-5.56, 50.00
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	94.44 (4.54)
	Median	94.44
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	16.67 (11.11)
	Median	16.67
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	74.07 (25.66)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	74.06 (24.19)
	Median	80.00
	Min, max	29.63, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-0.02 (16.28)
	Median	-1.85
	Min, max	-22.22, 31.11
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	69.44 (26.85)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-4.63 (16.04)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	73.15 (28.61)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-0.93 (16.72)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	72.73 (27.38)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	1.01 (12.62)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	83.33 (23.76)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	8.33 (27.70)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 55.56
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	84.44 (12.67)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	4.44 (37.35)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	82.05 (24.23)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.74 (18.55)
	Median	92.59
	Min, max	47.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.69 (12.47)
	Median	0.00
	Min, max	-17.78, 31.11
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	78.63 (27.39)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-3.42 (15.96)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (17.27)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (17.88)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	86.11 (21.78)
	Median	100.00
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	3.70 (15.23)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	88.89 (15.71)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	2.78 (12.94)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	93.83 (11.26)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	8.64 (16.46)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	74.31 (24.25)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	76.20 (20.70)
	Median	80.93
	Min, max	29.63, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	1.90 (14.95)
	Median	2.31
	Min, max	-22.22, 31.11
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	68.06 (26.87)
	Median	72.22
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	-6.25 (16.21)
	Median	-5.56
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	75.35 (23.22)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	1.04 (17.48)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	77.04 (25.36)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	2.96 (13.59)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	85.86 (15.78)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	10.10 (24.07)
	Median	22.22
	Min, max	-33.33, 55.56
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	87.04 (12.99)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	9.26 (33.27)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.47 (23.30)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.15 (21.36)
	Median	93.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.68 (11.47)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 31.11
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.62 (24.23)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.85 (13.19)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.62 (22.47)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.85 (13.95)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	85.19 (22.89)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	0.93 (12.94)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	88.89 (21.52)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	0.00 (11.11)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	93.83 (11.26)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	4.94 (16.77)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (18.36)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	83.64 (20.68)
	Median	93.33
	Min, max	29.63, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	0.30 (11.34)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 19.44
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	79.37 (23.41)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	-3.97 (15.47)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (22.96)
	Median	94.44
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (14.45)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	83.76 (21.09)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	1.71 (10.97)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	94.44 (8.40)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	6.94 (14.47)
	Median	5.56
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	97.22 (5.56)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	-2.78 (5.56)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	75.56 (28.54)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.89 (22.06)
	Median	86.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.33 (15.22)
	Median	0.00
	Min, max	-17.78, 31.11
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	71.85 (29.66)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-3.70 (14.95)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	75.93 (23.16)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	0.37 (17.37)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	77.78 (27.22)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	2.38 (15.21)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	82.41 (21.43)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	4.63 (22.95)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	88.89 (13.15)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	10.10 (26.97)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	84.26 (21.43)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	81.14 (26.04)
	Median	94.44
	Min, max	29.63, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-3.12 (10.06)
	Median	-4.07
	Min, max	-17.78, 19.44
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	78.70 (28.21)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-5.56 (12.97)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (27.27)
	Median	94.44
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-3.70 (13.68)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	79.80 (26.21)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	-3.03 (12.26)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	86.11 (22.81)
	Median	94.44
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	-1.39 (12.51)
	Median	-5.56
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	96.30 (5.74)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	-1.85 (4.54)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.82 (25.83)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.33 (17.94)
	Median	86.67
	Min, max	47.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.51 (14.62)
	Median	2.78
	Min, max	-22.22, 31.11
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	73.20 (26.08)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.61 (16.45)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.76 (20.24)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.94 (16.91)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	81.25 (23.56)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	5.56 (12.83)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	87.96 (15.32)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	10.19 (22.45)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 55.56
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	87.65 (14.10)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	12.35 (29.63)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.07 (24.78)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	78.32 (26.51)
	Median	93.33
	Min, max	29.63, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.25 (11.95)
	Median	0.00
	Min, max	-14.81, 31.11
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	74.36 (31.22)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-1.71 (14.23)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	77.35 (26.30)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.28 (16.69)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	79.63 (28.75)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	3.70 (13.68)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	82.72 (23.64)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	6.17 (13.73)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	97.78 (4.97)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (26.43)
	Median	88.89
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	82.72 (17.55)
	Median	88.89
	Min, max	47.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.16 (14.56)
	Median	0.00
	Min, max	-17.78, 31.11
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	76.85 (23.91)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-3.70 (12.83)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	79.63 (22.14)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-0.93 (12.94)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	81.82 (23.97)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	3.03 (14.13)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	90.28 (13.85)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	6.94 (26.52)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 55.56
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	86.42 (13.35)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	6.17 (28.39)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	85.86 (24.39)
	Median	100.00
	Min, max	22.22, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	88.47 (16.29)
	Median	95.56
	Min, max	53.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	2.61 (11.96)
	Median	0.00
	Min, max	-8.89, 31.11
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	80.81 (24.89)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	-5.05 (12.54)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	86.36 (20.39)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	0.51 (13.25)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	87.65 (23.20)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	2.47 (9.26)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	96.83 (8.40)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	11.11 (21.28)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 55.56
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	97.22 (5.14)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	9.72 (24.80)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	75.31 (23.66)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	75.90 (22.85)
	Median	84.44
	Min, max	29.63, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	0.59 (14.32)
	Median	1.39
	Min, max	-22.22, 31.11
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (27.81)
	Median	83.33
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	-3.09 (16.53)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	75.31 (23.97)
	Median	77.78
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (17.46)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	77.16 (24.54)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	1.85 (14.88)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	82.05 (20.05)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	2.56 (18.79)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	84.13 (14.14)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	3.17 (23.76)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (18.65)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	85.74 (13.63)
	Median	88.89
	Min, max	62.96, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	13.52 (12.77)
	Median	10.00
	Min, max	0.00, 44.44
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	85.19 (15.23)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	12.96 (14.08)
	Median	11.11
	Min, max	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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	85.19 (17.94)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	12.96 (12.38)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 44.44
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	85.86 (12.26)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	16.16 (14.37)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	88.89 (10.29)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	12.50 (13.85)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	88.89 (11.11)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	6.67 (6.09)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	64.10 (18.23)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 88.89
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	75.49 (17.60)
	Median	77.78
	Min, max	37.78, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	11.39 (17.23)
	Median	7.41
	Min, max	-13.89, 42.59
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	75.64 (21.22)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	11.54 (18.21)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	73.08 (24.83)
	Median	77.78
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	8.97 (26.79)
	Median	11.11
	Min, max	-38.89, 55.56
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	73.15 (22.95)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	10.19 (19.80)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	75.00 (21.21)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	15.28 (13.20)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	81.48 (16.67)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	14.81 (19.25)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	72.92 (16.71)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	84.58 (14.90)
	Median	88.89
	Min, max	43.06, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	11.66 (15.60)
	Median	8.15
	Min, max	-12.50, 44.44
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	82.99 (17.86)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	10.07 (14.09)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	83.68 (20.63)
	Median	88.89
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	10.76 (21.13)
	Median	11.11
	Min, max	-38.89, 55.56
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	85.93 (14.22)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	13.33 (19.79)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	88.89 (14.05)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	10.10 (10.49)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	88.89 (9.94)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	11.11 (7.03)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	70.09 (23.74)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	79.69 (17.52)
	Median	80.00
	Min, max	37.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	9.60 (14.10)
	Median	8.89
	Min, max	-13.89, 35.56
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	81.20 (19.45)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (22.68)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	7.69 (18.91)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	75.00 (21.78)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	7.41 (13.68)
	Median	5.56
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	80.25 (19.86)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	13.58 (15.49)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	82.72 (17.67)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	11.11 (20.03)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	76.98 (21.99)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	87.29 (12.13)
	Median	88.89
	Min, max	62.96, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	10.30 (16.21)
	Median	5.09
	Min, max	-5.56, 44.44
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	85.32 (17.38)
	Median	88.89
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (14.25)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (12.33)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	11.90 (18.21)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 55.56
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	87.18 (9.99)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	11.97 (21.01)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	91.67 (9.85)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	2.78 (5.14)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 11.11
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	88.89 (12.83)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	0.00 (0.00)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (16.80)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 88.89
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.81 (18.17)
	Median	82.22
	Min, max	37.78, 97.78
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	11.14 (13.75)
	Median	11.11
	Min, max	-13.89, 35.56
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	79.26 (19.18)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	12.59 (17.25)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	73.70 (25.59)
	Median	77.78
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	7.04 (21.67)
	Median	11.11
	Min, max	-38.89, 44.44
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	75.40 (22.72)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	9.52 (13.68)
	Median	11.11
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	80.56 (19.61)
	Median	83.33
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	17.59 (12.94)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	83.84 (16.00)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	15.15 (16.68)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	73.15 (21.43)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.90 (14.00)
	Median	85.56
	Min, max	62.96, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	10.76 (15.29)
	Median	5.93
	Min, max	-4.44, 44.44
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	85.19 (15.23)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	12.04 (19.80)
	Median	5.56
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	84.26 (18.02)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (16.41)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 44.44
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	76.77 (18.89)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	6.06 (16.75)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	84.72 (14.47)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	11.11 (14.55)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	88.89 (12.17)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	12.96 (22.68)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	70.59 (19.22)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.31 (17.65)
	Median	86.67
	Min, max	37.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	10.72 (14.78)
	Median	8.89
	Min, max	-13.89, 42.59
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	80.07 (20.32)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	9.48 (12.69)
	Median	11.11
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.76 (23.75)
	Median	88.89
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	8.17 (22.41)
	Median	11.11
	Min, max	-38.89, 55.56
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	84.03 (18.13)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	13.89 (17.45)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	85.19 (19.15)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	12.04 (12.04)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	82.72 (16.77)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	9.88 (10.31)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	63.25 (22.40)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	74.27 (18.85)
	Median	77.78
	Min, max	37.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	11.02 (15.64)
	Median	7.41
	Min, max	-12.50, 42.59
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	73.93 (23.28)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	10.68 (17.92)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	71.37 (25.24)
	Median	77.78
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	8.12 (23.20)
	Median	11.11
	Min, max	-38.89, 55.56
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	72.22 (22.97)
	Median	72.22
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	10.19 (19.22)
	Median	5.56
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	75.31 (19.86)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	11.11 (13.61)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	77.78 (20.79)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	20.00 (21.37)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (14.21)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.30 (9.44)
	Median	88.89
	Min, max	70.37, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	9.52 (12.37)
	Median	8.89
	Min, max	-13.89, 26.67
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.96 (8.81)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	10.19 (11.07)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.04 (14.86)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	9.26 (16.97)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	85.86 (10.05)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	10.10 (14.45)
	Median	11.11
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	93.06 (8.27)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	15.28 (13.20)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	87.65 (10.31)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	7.41 (11.11)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	76.77 (13.57)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	89.36 (10.29)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	12.59 (13.42)
	Median	8.89
	Min, max	0.00, 44.44
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	87.88 (10.49)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (14.05)
	Median	11.11
	Min, max	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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	91.92 (11.21)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	15.15 (13.40)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 44.44
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	87.65 (11.71)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	13.58 (15.49)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	87.30 (16.27)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	11.11 (12.83)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	88.89 (10.29)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	11.11 (10.29)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	68.52 (22.63)
	Median	72.22
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	78.12 (17.60)
	Median	80.28
	Min, max	37.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	9.60 (15.73)
	Median	5.93
	Min, max	-13.89, 42.59
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	78.70 (21.24)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	10.19 (17.07)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	74.38 (23.58)
	Median	77.78
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	5.86 (22.58)
	Median	0.00
	Min, max	-38.89, 55.56
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (20.52)
	Median	88.89
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	9.26 (18.38)
	Median	5.56
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	83.76 (17.92)
	Median	88.89
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	11.97 (13.19)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	80.95 (18.94)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	11.11 (21.28)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	76.39 (34.42)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.87 (21.03)
	Median	95.00
	Min, max	45.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	7.48 (23.05)
	Median	0.00
	Min, max	-29.17, 54.17
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (22.47)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.94 (32.14)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 83.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	84.72 (25.08)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (24.10)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	84.85 (21.67)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	10.61 (18.67)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	72.92 (25.10)
	Median	66.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	4.17 (23.15)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	90.00 (14.91)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	3.33 (18.26)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	73.08 (22.09)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	75.06 (22.79)
	Median	79.17
	Min, max	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.99 (21.40)
	Median	-3.33
	Min, max	-37.50, 44.44
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	75.64 (25.11)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (23.42)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	71.79 (29.17)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-1.28 (32.25)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	68.06 (25.08)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-2.78 (19.89)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	72.92 (25.10)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	0.00 (12.60)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	88.89 (14.43)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	12.96 (13.89)
	Median	16.67
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	73.96 (32.19)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	77.07 (24.15)
	Median	89.44
	Min, max	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	3.11 (25.26)
	Median	0.00
	Min, max	-37.50, 54.17
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	76.04 (25.80)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	2.08 (32.13)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 83.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	76.04 (31.60)
	Median	91.67
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	2.08 (33.26)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	76.67 (25.04)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	4.44 (20.38)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	71.21 (25.92)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	3.03 (22.13)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	91.67 (13.94)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	5.56 (17.21)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	82.05 (19.79)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.92 (15.94)
	Median	93.33
	Min, max	60.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.87 (13.83)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 33.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.62 (17.30)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (19.06)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.18 (18.20)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	5.13 (15.79)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	81.94 (22.98)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	1.39 (18.06)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	87.04 (20.03)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	1.85 (5.56)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 16.67
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	88.89 (14.43)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	11.11 (14.43)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	77.38 (31.76)
	Median	91.67
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	85.54 (17.84)
	Median	92.50
	Min, max	45.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	8.15 (23.54)
	Median	0.00
	Min, max	-29.17, 54.17
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (18.49)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	5.95 (33.72)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 83.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	88.10 (22.10)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	10.71 (28.20)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	82.05 (22.01)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	6.41 (18.68)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	81.25 (25.88)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	6.25 (21.71)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	100.00 (0.00)
	Median	100.00
	Min, max	100.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	4.17 (8.33)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (23.29)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.70 (23.77)
	Median	90.00
	Min, max	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-0.07 (17.32)
	Median	0.00
	Min, max	-37.50, 29.17
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	76.67 (25.82)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-1.11 (18.33)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	74.44 (29.46)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	-3.33 (23.74)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	76.19 (25.91)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	0.00 (19.61)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	76.39 (24.06)
	Median	75.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	0.00 (12.31)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	86.36 (14.56)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	10.61 (17.12)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	84.72 (27.02)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	85.46 (18.48)
	Median	92.50
	Min, max	45.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	0.74 (10.82)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 29.17
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (17.41)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-1.39 (20.67)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (22.29)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	1.39 (8.58)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	80.30 (25.62)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	-3.03 (14.56)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	83.33 (23.57)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	4.17 (11.79)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	91.67 (13.94)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	8.33 (13.94)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	72.55 (26.97)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	78.68 (22.93)
	Median	90.00
	Min, max	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	6.13 (25.49)
	Median	0.00
	Min, max	-37.50, 54.17
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.45 (25.65)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.90 (30.48)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 83.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	77.45 (29.43)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.90 (34.24)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	78.13 (23.35)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	7.29 (21.05)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	75.00 (25.13)
	Median	75.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	1.39 (19.41)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	88.89 (14.43)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	9.26 (16.90)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	78.21 (22.96)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	75.79 (23.09)
	Median	79.17
	Min, max	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-2.41 (19.50)
	Median	-4.17
	Min, max	-37.50, 44.44
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	73.08 (24.09)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-5.13 (25.81)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	74.36 (30.89)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-3.85 (30.55)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	70.83 (27.64)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-5.56 (14.79)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	75.93 (25.15)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-1.85 (10.02)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	83.33 (16.67)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	10.00 (14.91)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (29.59)
	Median	91.67
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	88.29 (18.52)
	Median	97.22
	Min, max	45.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	10.51 (15.20)
	Median	5.00
	Min, max	-10.00, 33.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (19.89)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (15.08)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.50 (22.61)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	9.72 (13.22)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	89.39 (17.12)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	13.64 (17.98)
	Median	16.67
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	85.42 (22.60)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	8.33 (15.43)
	Median	8.33
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	92.59 (12.11)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	9.26 (16.90)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	78.79 (28.95)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	84.80 (20.31)
	Median	94.44
	Min, max	45.83, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	6.01 (11.98)
	Median	0.00
	Min, max	-5.56, 29.17
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	84.85 (20.35)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	6.06 (11.24)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	80.30 (23.35)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	1.52 (11.68)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	81.48 (22.74)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	7.41 (18.84)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	80.95 (24.40)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	11.90 (12.60)
	Median	16.67
	Min, max	0.00, 33.33
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	91.67 (15.43)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	10.42 (12.40)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	76.85 (26.90)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	79.46 (21.93)
	Median	89.44
	Min, max	25.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	2.61 (24.71)
	Median	-2.78
	Min, max	-37.50, 54.17
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	76.85 (23.67)
	Median	83.33
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (32.84)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 83.33

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	81.48 (29.09)
	Median	100.00
	Min, max	16.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	4.63 (32.74)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (24.92)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	0.93 (19.36)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	76.92 (25.04)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	-2.56 (16.45)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	88.10 (12.60)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	7.14 (18.90)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.67 (13.63)
	Median	90.00
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	89.19 (8.64)
	Median	91.56
	Min, max	72.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.53 (8.99)
	Median	2.67
	Min, max	-11.11, 23.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.78 (9.36)
	Median	90.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	1.11 (10.95)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	92.22 (7.96)
	Median	93.33
	Min, max	80.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (9.78)
	Median	3.33
	Min, max	-6.67, 26.67
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	89.70 (10.90)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	4.24 (8.58)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	86.67 (10.08)
	Median	83.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	5.00 (9.92)
	Median	3.33
	Min, max	-6.67, 20.00
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	82.67 (19.21)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	-4.00 (15.35)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.10 (11.40)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.12 (8.13)
	Median	88.33
	Min, max	75.00, 98.67
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.02 (5.92)
	Median	2.22
	Min, max	-8.00, 13.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.13 (11.60)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.03 (8.09)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.05 (8.72)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.95 (8.28)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 20.00
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	86.67 (8.99)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	2.22 (8.21)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	91.67 (6.90)
	Median	93.33
	Min, max	80.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	1.67 (6.90)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 13.33
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	85.93 (10.77)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-2.22 (6.67)
	Median	-6.67
	Min, max	-6.67, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (13.55)
	Median	86.67
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	87.20 (8.70)
	Median	86.67
	Min, max	72.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	3.87 (8.18)
	Median	5.17
	Min, max	-8.33, 23.33
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	85.42 (10.95)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	2.08 (9.34)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	89.06 (7.98)
	Median	86.67
	Min, max	80.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	5.73 (11.05)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	87.56 (10.35)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	4.00 (9.01)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	86.67 (9.89)
	Median	80.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	3.03 (10.90)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	87.78 (17.08)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	1.11 (9.81)
	Median	3.33
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	90.77 (8.84)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	90.41 (8.18)
	Median	92.00
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-0.36 (5.83)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 11.67
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	91.28 (9.58)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.51 (8.80)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	91.28 (9.58)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.51 (4.27)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 6.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	91.11 (8.68)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	1.11 (7.43)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	94.81 (5.56)
	Median	93.33
	Min, max	86.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	2.22 (5.77)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 13.33
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	83.70 (11.11)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-5.93 (9.09)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	88.10 (13.63)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	90.43 (8.80)
	Median	92.22
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	2.33 (9.74)
	Median	-0.83
	Min, max	-11.11, 23.33
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	89.52 (11.61)
	Median	93.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	1.43 (9.13)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	91.43 (9.22)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	3.33 (11.02)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	91.28 (8.77)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	4.10 (10.38)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	92.50 (10.95)
	Median	100.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	5.00 (10.54)
	Median	3.33
	Min, max	-13.33, 20.00
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	86.67 (12.17)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	-6.67 (14.40)
	Median	-3.33
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.33 (10.75)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.97 (8.10)
	Median	89.33
	Min, max	72.00, 98.67
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.64 (4.65)
	Median	2.22
	Min, max	-8.00, 8.33
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	86.67 (9.76)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.33 (9.15)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	88.78 (8.18)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	3.44 (6.91)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 13.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	87.14 (10.28)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	1.43 (5.95)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	88.89 (7.70)
	Median	90.00
	Min, max	80.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	1.11 (7.43)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 13.33
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	84.85 (14.33)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	-1.82 (7.94)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.56 (13.47)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	91.80 (8.30)
	Median	93.33
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	1.24 (9.19)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 23.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	92.22 (10.18)
	Median	96.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	1.67 (10.30)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	92.78 (8.74)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.22 (8.68)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 26.67
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	93.33 (9.43)
	Median	100.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	3.64 (9.60)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	92.50 (9.04)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	3.33 (8.73)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 20.00
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	85.56 (7.79)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 93.33
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	-7.78 (9.81)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.92 (10.56)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	86.41 (8.10)
	Median	85.00
	Min, max	72.00, 98.67
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	2.49 (6.12)
	Median	3.33
	Min, max	-8.33, 13.33
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.10 (10.15)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	1.18 (8.24)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	88.14 (8.29)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.22 (9.32)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 20.00
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	86.25 (8.93)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	2.08 (7.59)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	88.89 (9.14)
	Median	86.67
	Min, max	80.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	2.22 (9.14)
	Median	3.33
	Min, max	-13.33, 13.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	85.19 (16.59)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	0.00 (8.82)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.15 (9.99)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.51 (7.50)
	Median	89.33
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.36 (6.79)
	Median	1.33
	Min, max	-8.33, 13.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.18 (11.69)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.03 (8.09)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.08 (7.20)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.92 (9.42)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	90.56 (8.74)
	Median	90.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	3.89 (7.76)
	Median	3.33
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	91.11 (8.16)
	Median	93.33
	Min, max	80.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	2.96 (8.24)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 13.33
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	84.00 (7.60)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 93.33
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	0.00 (8.16)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	85.56 (15.53)
	Median	90.00
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.74 (9.59)
	Median	90.00
	Min, max	72.00, 98.67
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	1.19 (8.82)
	Median	0.44
	Min, max	-11.11, 23.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.67 (9.43)
	Median	90.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	1.11 (10.57)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.00 (10.05)
	Median	90.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	4.44 (9.57)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 26.67
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	86.67 (11.55)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	2.42 (10.01)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	87.50 (10.35)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	1.67 (10.54)
	Median	-3.33
	Min, max	-6.67, 20.00
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	85.19 (16.59)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	-4.44 (11.06)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	88.48 (14.01)
	Median	93.33
	Min, max	53.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	90.02 (9.03)
	Median	89.33
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	1.54 (9.48)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 23.33
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	88.48 (11.58)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (10.33)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	91.97 (9.33)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	3.48 (9.44)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 26.67
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	89.63 (10.60)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	1.48 (11.44)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	90.48 (10.79)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	1.90 (9.20)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 20.00
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	90.00 (9.43)
	Median	93.33
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	-0.83 (12.05)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	85.56 (11.03)
	Median	86.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	87.80 (8.27)
	Median	91.39
	Min, max	72.00, 98.33
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	2.24 (6.12)
	Median	1.78
	Min, max	-8.33, 13.33
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	87.78 (10.29)
	Median	90.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	2.22 (8.24)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (8.24)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	3.33 (8.93)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 20.00
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (9.43)
	Median	90.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	3.33 (6.57)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	90.26 (8.44)
	Median	93.33
	Min, max	80.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	3.08 (8.87)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 13.33
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	80.00 (15.87)
	Median	86.67
	Min, max	53.33, 93.33
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	-5.71 (6.00)
	Median	-6.67
	Min, max	-13.33, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	78.70 (15.32)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.97 (7.65)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	12.27 (12.03)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 28.89
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.74 (12.38)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	12.04 (16.04)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	93.52 (7.43)
	Median	94.44
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	14.81 (11.92)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	84.85 (15.13)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	7.07 (15.93)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	90.28 (11.01)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	15.28 (18.72)
	Median	16.67
	Min, max	-11.11, 44.44
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	93.33 (9.94)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	15.56 (9.94)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.07 (17.48)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	83.23 (8.80)
	Median	83.33
	Min, max	64.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	7.17 (15.27)
	Median	3.70
	Min, max	-11.11, 48.15
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.07 (14.23)
	Median	66.67
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (10.14)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	89.74 (12.39)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	13.68 (16.45)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 55.56
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	85.19 (12.83)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	9.26 (21.62)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	81.94 (14.47)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	0.00 (23.76)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	86.42 (13.35)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	3.70 (11.11)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (16.73)
	Median	72.22
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	85.13 (7.05)
	Median	85.28
	Min, max	72.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	12.91 (15.62)
	Median	13.33
	Min, max	-11.11, 48.15
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (14.34)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (16.48)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	89.58 (9.49)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	17.36 (16.21)
	Median	16.67
	Min, max	0.00, 55.56
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	85.19 (13.72)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	13.33 (20.66)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	82.83 (14.37)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	9.09 (24.75)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	90.74 (8.36)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	16.67 (9.30)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.62 (11.60)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	90.04 (11.30)
	Median	88.89
	Min, max	64.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	5.43 (9.48)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 22.22
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	88.03 (13.95)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	3.42 (9.50)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	92.31 (13.13)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	7.69 (8.35)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 22.22
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	87.96 (13.78)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	3.70 (13.68)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	91.36 (14.46)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	6.17 (19.33)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	88.89 (14.70)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	3.70 (11.11)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	78.57 (18.73)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	90.58 (9.38)
	Median	88.89
	Min, max	72.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	12.01 (16.06)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 48.15
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	88.10 (14.76)
	Median	94.44
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	9.52 (13.68)
	Median	11.11
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	91.27 (11.68)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	12.70 (16.80)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 55.56
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	89.74 (13.95)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	11.97 (23.33)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	91.67 (15.43)
	Median	100.00
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	11.11 (23.00)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	97.22 (5.56)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	11.11 (9.07)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	77.04 (12.92)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	84.30 (8.54)
	Median	86.11
	Min, max	64.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	7.26 (10.78)
	Median	8.33
	Min, max	-11.11, 28.89
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (13.41)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.96 (13.59)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	90.37 (11.00)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	13.33 (11.27)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	83.33 (12.89)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	6.35 (12.10)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	83.33 (13.81)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	5.56 (21.97)
	Median	5.56
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	86.87 (12.97)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	8.08 (13.23)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (13.50)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.60 (7.27)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	10.05 (12.30)
	Median	9.72
	Min, max	-11.11, 27.78
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	87.04 (11.44)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.48 (12.04)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.74 (11.44)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	10.19 (10.00)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 22.22
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	88.89 (11.11)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	9.09 (14.76)
	Median	11.11
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	94.44 (11.88)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	15.28 (25.15)
	Median	22.22
	Min, max	-33.33, 44.44
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	92.59 (5.74)
	Median	88.89
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	9.26 (12.99)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	75.82 (17.23)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	85.02 (10.16)
	Median	84.44
	Min, max	64.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	9.20 (14.73)
	Median	8.33
	Min, max	-11.11, 48.15
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	81.70 (16.17)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	5.88 (15.27)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	90.85 (11.27)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	15.03 (16.17)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 55.56
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	84.72 (15.11)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	9.03 (20.77)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	81.48 (14.47)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	2.78 (19.03)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	87.65 (15.16)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	8.64 (12.14)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.92 (17.25)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	83.73 (8.82)
	Median	86.11
	Min, max	64.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	6.81 (15.27)
	Median	0.00
	Min, max	-11.11, 48.15
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (13.61)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.85 (10.60)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.18 (11.87)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	10.26 (16.64)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 55.56
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	87.04 (12.38)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	10.19 (21.95)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	82.72 (16.77)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	2.47 (21.36)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	82.22 (14.91)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 88.89
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	0.00 (11.11)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	77.78 (15.71)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	89.04 (9.72)
	Median	88.89
	Min, max	74.07, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	11.27 (11.09)
	Median	11.11
	Min, max	-8.89, 28.89
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (14.31)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (15.08)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	91.67 (10.73)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	13.89 (10.73)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	86.87 (13.89)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	10.10 (10.49)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	88.89 (14.55)
	Median	94.44
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	12.50 (24.80)
	Median	11.11
	Min, max	-33.33, 44.44
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	92.59 (9.62)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	12.35 (10.31)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	85.86 (14.13)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	92.36 (8.48)
	Median	93.33
	Min, max	77.78, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	6.50 (12.27)
	Median	3.70
	Min, max	-11.11, 27.78
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	89.90 (13.57)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	4.04 (12.45)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	93.94 (9.11)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	8.08 (8.74)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 22.22
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	93.83 (9.80)
	Median	100.00
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	7.41 (12.42)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	88.89 (15.71)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	0.00 (27.22)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 44.44
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	95.83 (5.75)
	Median	100.00
	Min, max	88.89, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	72.84 (14.87)
	Median	72.22
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	84.26 (8.69)
	Median	86.11
	Min, max	64.44, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	11.42 (14.29)
	Median	9.72
	Min, max	-11.11, 48.15
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	80.25 (14.03)
	Median	77.78
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	7.41 (14.76)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	88.89 (12.05)
	Median	88.89
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	16.05 (15.82)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 55.56
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	82.72 (13.86)
	Median	77.78
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	9.88 (20.84)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	85.47 (14.62)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	11.97 (18.40)
	Median	22.22
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	82.54 (14.14)
	Median	88.89
	Min, max	55.56, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	11.11 (14.34)
	Median	22.22
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	82.99 (11.85)
	Median	81.25
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	89.51 (10.69)
	Median	94.62
	Min, max	70.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.53 (13.79)
	Median	5.31
	Min, max	-16.67, 25.00
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	88.54 (10.53)
	Median	89.58
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (13.57)
	Median	6.25
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	92.71 (8.73)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	9.72 (10.86)
	Median	8.33
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	83.71 (23.46)
	Median	95.83
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	0.38 (25.17)
	Median	4.17
	Min, max	-58.33, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	88.02 (14.34)
	Median	93.75
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	5.21 (16.93)
	Median	6.25
	Min, max	-25.00, 29.17
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	88.33 (15.98)
	Median	100.00
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	10.83 (13.69)
	Median	4.17
	Min, max	-4.17, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	91.35 (9.84)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	93.02 (7.06)
	Median	95.83
	Min, max	80.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.67 (6.06)
	Median	1.39
	Min, max	-6.94, 16.67
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	95.19 (6.98)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	3.85 (6.00)
	Median	0.00
	Min, max	-4.17, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	93.59 (7.91)
	Median	95.83
	Min, max	79.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.24 (7.14)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 16.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	91.67 (10.36)
	Median	97.92
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	1.04 (7.35)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	96.35 (5.19)
	Median	100.00
	Min, max	87.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	0.00 (3.86)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 4.17
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	90.28 (7.51)
	Median	91.67
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	-2.78 (8.33)
	Median	-4.17
	Min, max	-12.50, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	87.24 (12.50)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	89.85 (9.78)
	Median	93.75
	Min, max	70.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	2.61 (12.15)
	Median	-0.56
	Min, max	-16.67, 25.00
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	90.89 (10.23)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	3.65 (11.06)
	Median	2.08
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	91.93 (8.53)
	Median	93.75
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	4.69 (10.85)
	Median	2.08
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	86.11 (20.93)
	Median	95.83
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	-0.28 (21.90)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	89.39 (12.55)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	1.89 (14.48)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 29.17
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	86.11 (12.55)
	Median	89.58
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	0.69 (15.00)
	Median	-4.17
	Min, max	-12.50, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	90.71 (9.65)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	95.03 (6.40)
	Median	97.50
	Min, max	82.29, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.32 (6.78)
	Median	1.67
	Min, max	-2.50, 20.83
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	95.51 (6.69)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.81 (7.58)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	96.15 (6.47)
	Median	100.00
	Min, max	79.17, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	5.45 (7.29)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 20.83
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	93.06 (9.46)
	Median	97.92
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	1.39 (5.13)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	97.22 (4.66)
	Median	100.00
	Min, max	87.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	1.39 (5.51)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 12.50
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	93.06 (8.84)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	2.78 (9.77)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	88.99 (10.79)
	Median	93.75
	Min, max	70.83, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	93.90 (7.35)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	4.91 (12.32)
	Median	1.56
	Min, max	-16.67, 25.00
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	94.64 (7.74)
	Median	97.92
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	5.65 (12.83)
	Median	6.25
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	96.43 (4.86)
	Median	100.00
	Min, max	87.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	7.44 (10.86)
	Median	6.25
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	90.06 (18.52)
	Median	95.83
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	0.32 (20.23)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	92.19 (11.23)
	Median	95.83
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	-2.08 (12.99)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 20.83
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	95.83 (8.33)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	8.33 (9.00)
	Median	6.25
	Min, max	0.00, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	88.61 (12.04)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	90.56 (9.77)
	Median	95.00
	Min, max	70.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	1.95 (7.31)
	Median	1.39
	Min, max	-6.94, 24.17
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	91.39 (10.02)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (4.90)
	Median	0.00
	Min, max	-4.17, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	91.39 (9.38)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (7.16)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 20.83
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	88.39 (15.94)
	Median	95.83
	Min, max	45.83, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	0.60 (12.75)
	Median	0.00
	Min, max	-29.17, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	93.40 (10.28)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	4.17 (9.40)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 29.17
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	88.26 (11.00)
	Median	91.67
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	-0.38 (12.00)
	Median	-4.17
	Min, max	-12.50, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.28 (11.96)
	Median	97.92
	Min, max	70.83, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	95.89 (4.93)
	Median	96.67
	Min, max	82.29, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.61 (10.30)
	Median	1.56
	Min, max	-5.56, 25.00
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	95.49 (6.01)
	Median	97.92
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.21 (9.59)
	Median	0.00
	Min, max	-4.17, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	96.53 (4.97)
	Median	100.00
	Min, max	87.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.25 (10.73)
	Median	2.08
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	95.45 (7.78)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	4.17 (10.54)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	97.92 (3.15)
	Median	100.00
	Min, max	91.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	3.13 (9.12)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 20.83
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	94.44 (6.27)
	Median	95.83
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	2.08 (10.79)
	Median	-2.08
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	87.75 (10.97)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	89.55 (9.90)
	Median	93.06
	Min, max	70.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	1.80 (9.73)
	Median	1.39
	Min, max	-16.67, 24.17
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	91.18 (10.40)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.43 (9.69)
	Median	4.17
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	91.91 (9.02)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.17 (8.33)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 20.83
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	84.90 (20.18)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-2.08 (19.42)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	89.58 (12.24)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	0.69 (12.54)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 29.17
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	87.50 (12.33)
	Median	91.67
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	1.85 (12.86)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	92.95 (8.23)
	Median	95.83
	Min, max	75.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	94.52 (5.58)
	Median	95.83
	Min, max	82.29, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.57 (6.46)
	Median	1.67
	Min, max	-6.94, 16.67
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	96.47 (5.34)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	3.53 (6.10)
	Median	0.00
	Min, max	-4.17, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	94.87 (5.15)
	Median	95.83
	Min, max	87.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.92 (8.61)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 16.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	94.10 (9.64)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	1.74 (6.76)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	94.91 (5.42)
	Median	95.83
	Min, max	87.50, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	0.46 (6.40)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 12.50
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	87.50 (8.33)
	Median	91.67
	Min, max	75.00, 95.83
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	-4.17 (7.22)
	Median	-8.33
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.68 (12.11)
	Median	79.17
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.14 (10.68)
	Median	95.42
	Min, max	70.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.46 (10.05)
	Median	2.36
	Min, max	-4.17, 24.17
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	89.24 (10.28)
	Median	89.58
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (8.21)
	Median	4.17
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	90.97 (10.33)
	Median	93.75
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	7.29 (8.91)
	Median	2.08
	Min, max	0.00, 20.83
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	86.36 (16.25)
	Median	91.67
	Min, max	45.83, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	2.27 (15.52)
	Median	0.00
	Min, max	-29.17, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	93.23 (12.19)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	7.81 (11.23)
	Median	2.08
	Min, max	0.00, 29.17
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	90.74 (12.11)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	5.56 (13.18)
	Median	4.17
	Min, max	-12.50, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	87.50 (13.04)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	95.41 (5.03)
	Median	95.83
	Min, max	82.29, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	7.91 (11.78)
	Median	3.13
	Min, max	-6.94, 25.00
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	94.70 (6.99)
	Median	100.00
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	7.20 (9.52)
	Median	4.17
	Min, max	-4.17, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	95.45 (5.09)
	Median	95.83
	Min, max	87.50, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	7.95 (11.85)
	Median	4.17
	Min, max	-12.50, 25.00
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	95.37 (8.19)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	8.33 (12.84)
	Median	0.00
	Min, max	-4.17, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	98.81 (2.03)
	Median	100.00
	Min, max	95.83, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	7.74 (12.13)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 29.17
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	94.27 (6.66)
	Median	95.83
	Min, max	83.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	4.17 (14.77)
	Median	2.08
	Min, max	-12.50, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	89.58 (10.33)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	90.19 (9.94)
	Median	94.62
	Min, max	70.00, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	0.61 (7.80)
	Median	0.69
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	91.90 (10.05)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	2.31 (9.29)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	92.82 (9.13)
	Median	95.83
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	3.24 (7.08)
	Median	0.00
	Min, max	-12.50, 16.67
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	86.11 (19.39)
	Median	93.75
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	-3.47 (16.93)
	Median	0.00
	Min, max	-58.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	89.74 (11.74)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	-1.60 (9.40)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 12.50
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	85.71 (12.92)
	Median	91.67
	Min, max	70.83, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	-0.60 (6.98)
	Median	-4.17
	Min, max	-8.33, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	77.08 (19.50)
	Median	79.17
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	82.40 (11.74)
	Median	82.50
	Min, max	64.58, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.31 (19.65)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 43.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (17.53)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.47 (22.88)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (14.21)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.25 (25.90)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	83.33 (12.91)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	7.58 (19.17)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	84.38 (15.06)
	Median	87.50
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	9.38 (25.76)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	81.67 (21.57)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	0.00 (15.59)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	81.41 (12.80)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.52 (15.13)
	Median	87.50
	Min, max	48.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	3.11 (13.68)
	Median	0.00
	Min, max	-18.33, 33.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	84.62 (15.90)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	3.21 (13.41)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	81.41 (22.35)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (18.63)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	82.64 (15.27)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	2.08 (17.09)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	86.46 (17.22)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	6.25 (16.52)
	Median	8.33
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	87.96 (16.72)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	5.56 (15.02)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	76.04 (16.63)
	Median	79.17
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	84.58 (11.07)
	Median	85.21
	Min, max	64.58, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	8.54 (18.15)
	Median	2.43
	Min, max	-25.00, 43.33
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (14.91)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	7.29 (20.38)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	85.94 (12.81)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	9.90 (21.56)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 58.33
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	83.89 (13.54)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	8.89 (20.04)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	84.85 (13.85)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	11.36 (23.35)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	83.33 (19.72)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	8.33 (19.00)
	Median	12.50
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.18 (12.55)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.00 (15.41)
	Median	91.67
	Min, max	48.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-2.18 (8.14)
	Median	0.00
	Min, max	-18.33, 8.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.90 (18.13)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-1.28 (10.12)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	80.13 (22.19)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-7.05 (15.53)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 8.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	85.42 (14.27)
	Median	87.50
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-1.39 (9.95)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	88.89 (16.67)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	0.00 (10.21)
	Median	0.00
	Min, max	-16.67, 16.67
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	88.89 (17.18)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	0.00 (10.21)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	83.93 (16.49)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	85.81 (13.03)
	Median	88.54
	Min, max	64.58, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	1.88 (13.83)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 29.17
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	83.93 (19.19)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (16.34)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	85.71 (13.25)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	1.79 (17.04)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	88.46 (12.52)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	5.13 (15.79)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	84.38 (16.33)
	Median	87.50
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	0.00 (16.06)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 16.67
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	100.00 (0.00)
	Median	100.00
	Min, max	100.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	2.08 (4.17)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (15.04)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	83.80 (13.24)
	Median	85.00
	Min, max	48.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	5.46 (16.87)
	Median	2.78
	Min, max	-18.33, 43.33
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	85.00 (13.44)
	Median	83.33
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	6.67 (17.31)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	81.11 (21.00)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (24.12)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	80.95 (14.03)
	Median	79.17
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.57 (18.41)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	88.19 (14.42)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	10.42 (20.45)
	Median	8.33
	Min, max	-16.67, 58.33
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	81.82 (18.57)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	3.79 (16.82)
	Median	8.33
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (17.04)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.45 (11.95)
	Median	87.50
	Min, max	64.58, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.11 (10.67)
	Median	1.04
	Min, max	-13.89, 25.00
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	86.81 (16.46)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.47 (9.70)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	82.64 (17.21)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-0.69 (18.28)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 25.00
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	84.09 (10.84)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	1.52 (11.07)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	88.54 (12.55)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	7.29 (9.38)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 16.67
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	94.44 (10.09)
	Median	100.00
	Min, max	75.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	5.56 (11.39)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	79.41 (15.06)
	Median	83.33
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.59 (13.83)
	Median	85.42
	Min, max	48.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.17 (18.20)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 43.33
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	82.84 (16.26)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.43 (20.85)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	83.82 (18.27)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	4.41 (22.46)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	84.90 (15.58)
	Median	87.50
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	6.25 (20.07)
	Median	4.17
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	85.42 (16.71)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	5.56 (23.92)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	81.48 (20.32)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	1.85 (16.55)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	85.26 (11.36)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	86.16 (14.71)
	Median	91.67
	Min, max	48.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.91 (11.92)
	Median	0.00
	Min, max	-18.33, 33.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	87.82 (14.28)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (11.97)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	83.97 (20.82)
	Median	91.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-1.28 (17.30)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	82.64 (15.27)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	-2.08 (15.13)
	Median	-4.17
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	87.04 (17.24)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	4.63 (15.09)
	Median	8.33
	Min, max	-16.67, 33.33
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	85.00 (22.36)
	Median	100.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	-1.67 (10.87)
	Median	0.00
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	77.08 (18.51)
	Median	79.17
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	82.70 (11.01)
	Median	80.00
	Min, max	64.58, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.61 (15.87)
	Median	1.39
	Min, max	-13.89, 43.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	79.86 (18.28)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (19.25)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (15.62)
	Median	75.00
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.47 (23.96)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	85.61 (11.84)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	9.85 (13.85)
	Median	8.33
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	88.54 (10.85)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	12.50 (20.89)
	Median	8.33
	Min, max	-8.33, 58.33
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	86.11 (16.67)
	Median	91.67
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	6.48 (16.55)
	Median	8.33
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	84.09 (16.85)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	86.54 (12.09)
	Median	91.67
	Min, max	64.58, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	2.45 (12.98)
	Median	0.00
	Min, max	-13.89, 25.00
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	86.36 (15.93)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	2.27 (13.48)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	84.85 (17.80)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	0.76 (20.57)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 25.00
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	87.96 (11.87)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	5.56 (13.18)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	85.71 (11.50)
	Median	91.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	2.38 (10.45)
	Median	0.00
	Min, max	-8.33, 16.67
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	90.63 (15.71)
	Median	100.00
	Min, max	58.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	0.00 (14.77)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	79.17 (15.19)
	Median	79.17
	Min, max	41.67, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	83.69 (13.66)
	Median	85.21
	Min, max	48.33, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	4.52 (16.88)
	Median	2.08
	Min, max	-25.00, 43.33
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (16.67)
	Median	87.50
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	4.17 (19.01)
	Median	0.00
	Min, max	-25.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	82.41 (17.82)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	3.24 (21.22)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	82.87 (14.43)
	Median	83.33
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (18.79)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	87.18 (16.88)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	8.33 (22.57)
	Median	8.33
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	82.14 (20.09)
	Median	91.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	7.14 (13.97)
	Median	8.33
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	60.19 (22.95)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 88.89
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	64.17 (21.34)
	Median	64.07
	Min, max	29.63, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.98 (24.75)
	Median	7.41
	Min, max	-48.15, 30.56
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	61.11 (25.29)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	0.93 (26.57)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	62.96 (23.37)
	Median	61.11
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	2.78 (27.68)
	Median	5.56
	Min, max	-55.56, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	61.62 (18.16)
	Median	55.56
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	3.03 (22.82)
	Median	11.11
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	69.44 (22.02)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	12.50 (21.77)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	60.00 (28.97)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	4.44 (32.96)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	56.41 (17.84)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 77.78
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	60.73 (18.29)
	Median	55.56
	Min, max	30.56, 88.89
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.32 (13.25)
	Median	5.56
	Min, max	-18.52, 25.93
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	57.26 (21.20)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.85 (20.01)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	58.97 (20.98)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	2.56 (15.15)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	60.19 (21.95)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	0.93 (15.32)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	66.67 (18.78)
	Median	66.67
	Min, max	44.44, 88.89
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	6.94 (8.27)
	Median	5.56
	Min, max	0.00, 22.22
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	70.37 (21.52)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	16.05 (17.67)
	Median	22.22
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	52.78 (20.08)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 77.78
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	57.91 (16.47)
	Median	54.44
	Min, max	29.63, 88.89
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	5.13 (21.38)
	Median	4.63
	Min, max	-48.15, 30.56
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	54.17 (20.64)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	1.39 (24.97)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	57.64 (21.55)
	Median	50.00
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	4.86 (25.00)
	Median	11.11
	Min, max	-55.56, 33.33
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	56.30 (14.22)
	Median	55.56
	Min, max	44.44, 88.89
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	1.48 (19.18)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	65.66 (18.89)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 88.89
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	12.12 (16.07)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 44.44
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	61.11 (20.79)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 77.78
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	20.37 (22.68)
	Median	16.67
	Min, max	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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	64.96 (16.88)
	Median	66.67
	Min, max	44.44, 88.89
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	69.03 (19.22)
	Median	72.22
	Min, max	30.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.07 (15.35)
	Median	6.67
	Min, max	-33.33, 27.78
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	70.09 (21.46)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	5.13 (21.57)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	64.96 (22.61)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (15.04)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 22.22
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	63.89 (23.27)
	Median	61.11
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	0.00 (21.19)
	Median	5.56
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	72.84 (18.52)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	8.64 (18.24)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	72.84 (25.53)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	6.17 (22.30)
	Median	11.11
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	64.29 (15.21)
	Median	66.67
	Min, max	44.44, 88.89
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	66.38 (16.70)
	Median	71.30
	Min, max	29.63, 88.89
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	2.09 (23.56)
	Median	3.70
	Min, max	-48.15, 30.56
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	65.87 (21.56)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	1.59 (29.19)
	Median	5.56
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	64.29 (22.72)
	Median	61.11
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (25.78)
	Median	0.00
	Min, max	-55.56, 33.33
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	60.68 (13.31)
	Median	66.67
	Min, max	44.44, 77.78
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	-2.56 (22.75)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	75.00 (12.94)
	Median	72.22
	Min, max	55.56, 88.89
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	13.89 (22.81)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	83.33 (26.45)
	Median	94.44
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	2.78 (31.91)
	Median	16.67
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	52.59 (21.61)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 88.89
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	59.64 (19.71)
	Median	55.56
	Min, max	30.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	7.05 (12.81)
	Median	6.67
	Min, max	-13.89, 28.89
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	57.04 (22.56)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.44 (16.69)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	57.78 (21.50)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	5.19 (15.64)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	58.73 (23.24)
	Median	50.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.97 (16.66)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	64.81 (21.10)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	8.33 (11.73)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 33.33
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	62.63 (21.24)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 88.89
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	15.15 (19.42)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	61.11 (18.65)
	Median	61.11
	Min, max	33.33, 88.89
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	71.45 (18.64)
	Median	74.54
	Min, max	29.63, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	10.34 (21.15)
	Median	12.50
	Min, max	-48.15, 30.56
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (22.47)
	Median	72.22
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (26.80)
	Median	16.67
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	68.52 (22.64)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	7.41 (22.39)
	Median	11.11
	Min, max	-55.56, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	64.65 (22.67)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	5.05 (24.53)
	Median	11.11
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	73.61 (19.64)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	16.67 (17.82)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 44.44
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	88.89 (9.94)
	Median	88.89
	Min, max	77.78, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	24.07 (10.92)
	Median	22.22
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	56.21 (20.21)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 88.89
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	56.85 (15.95)
	Median	55.56
	Min, max	30.56, 88.89
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	0.64 (16.02)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 28.89
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	53.59 (18.94)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-2.61 (19.06)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	55.56 (20.41)
	Median	44.44
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	-0.65 (19.83)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	56.25 (15.43)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 88.89
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	-2.08 (15.83)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	65.74 (18.02)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 88.89
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	6.48 (15.32)
	Median	5.56
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	54.32 (19.60)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 77.78
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	3.70 (25.46)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	58.12 (18.23)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 88.89
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	67.55 (18.08)
	Median	62.22
	Min, max	42.22, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	9.43 (14.43)
	Median	11.11
	Min, max	-18.52, 29.63
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	69.23 (23.20)
	Median	77.78
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (22.68)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	63.25 (20.98)
	Median	55.56
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	5.13 (14.78)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 22.22
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	67.59 (21.95)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	6.48 (18.02)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	70.37 (19.25)
	Median	66.67
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	9.88 (14.10)
	Median	11.11
	Min, max	0.00, 44.44
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	73.33 (23.04)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	20.00 (12.17)
	Median	22.22
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	54.63 (22.45)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 88.89
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	58.24 (16.18)
	Median	56.67
	Min, max	30.56, 81.48
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.61 (18.30)
	Median	3.70
	Min, max	-33.33, 30.56
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	53.70 (14.86)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 66.67
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	-0.93 (16.72)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	55.56 (17.08)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 77.78
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	0.93 (20.90)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	54.55 (14.45)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 77.78
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	2.02 (19.13)
	Median	11.11
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	63.89 (20.36)
	Median	61.11
	Min, max	33.33, 88.89
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	11.11 (22.22)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	62.96 (24.85)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	7.41 (27.78)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	59.60 (23.45)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 88.89
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	62.96 (16.88)
	Median	62.22
	Min, max	29.63, 88.89
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	3.37 (24.99)
	Median	6.67
	Min, max	-48.15, 30.56
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	59.60 (18.10)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 88.89
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (27.22)
	Median	11.11
	Min, max	-55.56, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	60.61 (19.48)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 88.89
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	1.01 (26.04)
	Median	11.11
	Min, max	-55.56, 33.33
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	56.79 (15.16)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 77.78
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	-4.94 (22.98)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	69.84 (15.33)
	Median	66.67
	Min, max	55.56, 88.89
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	12.70 (22.62)
	Median	11.11
	Min, max	-22.22, 44.44
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	75.00 (19.47)
	Median	77.78
	Min, max	44.44, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	13.89 (27.05)
	Median	22.22
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	57.41 (17.15)
	Median	61.11
	Min, max	22.22, 88.89
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	62.85 (19.61)
	Median	58.06
	Min, max	30.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	5.44 (14.18)
	Median	3.70
	Min, max	-18.52, 29.63
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	62.35 (24.74)
	Median	61.11
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	4.94 (20.95)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	61.11 (23.88)
	Median	55.56
	Min, max	22.22, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (17.88)
	Median	0.00
	Min, max	-22.22, 33.33
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	61.11 (20.61)
	Median	55.56
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	3.70 (17.88)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - 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 = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	68.38 (20.71)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	9.40 (13.49)
	Median	11.11
	Min, max	-11.11, 44.44
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	60.32 (27.11)
	Median	66.67
	Min, max	22.22, 88.89
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	9.52 (18.62)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	71.67 (17.78)
	Median	70.00
	Min, max	26.67, 93.33
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	77.76 (8.53)
	Median	76.89
	Min, max	66.67, 95.56
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.09 (14.04)
	Median	8.61
	Min, max	-10.67, 41.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (11.37)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (22.22)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.00 (11.72)
	Median	76.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (17.32)
	Median	3.33
	Min, max	-13.33, 46.67
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	72.73 (19.43)
	Median	73.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	1.82 (14.01)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	70.83 (8.68)
	Median	66.67
	Min, max	60.00, 86.67
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	3.33 (17.46)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 40.00
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	81.33 (7.30)
	Median	80.00
	Min, max	73.33, 93.33
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	12.00 (23.76)
	Median	13.33
	Min, max	-13.33, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	70.77 (10.73)
	Median	66.67
	Min, max	53.33, 93.33
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	72.32 (8.50)
	Median	70.00
	Min, max	62.67, 89.33
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	1.56 (8.08)
	Median	1.67
	Min, max	-13.33, 12.00
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	68.46 (15.07)
	Median	66.67
	Min, max	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-2.31 (16.74)
	Median	-6.67
	Min, max	-40.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	74.36 (14.10)
	Median	66.67
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	3.59 (11.09)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	72.78 (7.22)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 86.67
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	2.78 (9.19)
	Median	3.33
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	75.00 (9.92)
	Median	73.33
	Min, max	66.67, 93.33
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	1.67 (9.26)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 13.33
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	77.78 (12.02)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	3.70 (8.89)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	70.42 (16.50)
	Median	66.67
	Min, max	26.67, 93.33
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	74.24 (9.50)
	Median	70.00
	Min, max	65.00, 95.56
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	3.83 (12.64)
	Median	2.50
	Min, max	-13.33, 41.33
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	71.88 (15.91)
	Median	66.67
	Min, max	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	1.46 (23.13)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	77.92 (13.49)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	7.50 (15.18)
	Median	3.33
	Min, max	-13.33, 46.67
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	72.00 (15.78)
	Median	73.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	2.22 (10.89)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	72.73 (10.09)
	Median	66.67
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	4.85 (14.33)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 40.00
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	83.33 (9.19)
	Median	80.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	11.11 (20.51)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	74.36 (9.75)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 86.67
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	78.78 (10.36)
	Median	78.67
	Min, max	62.67, 98.67
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	4.42 (8.99)
	Median	8.33
	Min, max	-10.67, 16.67
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	80.51 (12.31)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	6.15 (11.37)
	Median	6.67
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	77.44 (13.75)
	Median	80.00
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	3.08 (11.42)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	77.22 (11.88)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	3.33 (12.23)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	79.26 (13.52)
	Median	73.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	2.22 (13.33)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	78.52 (12.81)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	4.44 (10.54)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	75.24 (9.93)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 86.67
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	78.79 (11.19)
	Median	76.89
	Min, max	65.00, 98.67
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	3.55 (8.18)
	Median	4.44
	Min, max	-10.67, 16.67
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (14.37)
	Median	80.00
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	3.10 (12.97)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	80.48 (13.70)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	5.24 (11.45)
	Median	3.33
	Min, max	-6.67, 33.33
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	76.92 (14.30)
	Median	73.33
	Min, max	46.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	2.05 (12.29)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	76.67 (15.53)
	Median	70.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	1.67 (12.72)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	86.67 (12.17)
	Median	86.67
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	5.00 (10.00)
	Median	6.67
	Min, max	-6.67, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	69.33 (16.48)
	Median	66.67
	Min, max	26.67, 93.33
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	73.93 (8.41)
	Median	70.67
	Min, max	62.67, 89.33
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.60 (13.34)
	Median	5.33
	Min, max	-13.33, 41.33
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	73.33 (15.33)
	Median	73.33
	Min, max	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	4.00 (23.20)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	75.11 (12.96)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	5.78 (15.71)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 46.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	71.90 (14.12)
	Median	73.33
	Min, max	33.33, 93.33
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	3.33 (10.70)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	75.00 (9.48)
	Median	73.33
	Min, max	66.67, 93.33
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	5.00 (14.53)
	Median	3.33
	Min, max	-13.33, 40.00
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	78.18 (10.79)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	7.88 (16.82)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (7.59)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 86.67
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	82.69 (9.69)
	Median	83.33
	Min, max	70.00, 98.67
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	4.35 (8.45)
	Median	6.83
	Min, max	-9.33, 16.67
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	81.67 (11.76)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	3.33 (13.18)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (12.87)
	Median	83.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	5.00 (11.42)
	Median	3.33
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	83.03 (11.30)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	4.85 (10.79)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	81.67 (15.84)
	Median	83.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	5.00 (13.69)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	82.22 (13.11)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	4.44 (8.07)
	Median	3.33
	Min, max	-6.67, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	67.84 (15.68)
	Median	66.67
	Min, max	26.67, 93.33
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	71.75 (7.56)
	Median	68.33
	Min, max	62.67, 89.33
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.91 (12.70)
	Median	1.67
	Min, max	-13.33, 41.33
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	71.57 (15.64)
	Median	66.67
	Min, max	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	3.73 (22.11)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	73.73 (12.58)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	5.88 (15.25)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 46.67
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	68.33 (13.00)
	Median	73.33
	Min, max	33.33, 86.67
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	1.25 (11.73)
	Median	6.67
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	71.67 (6.44)
	Median	70.00
	Min, max	66.67, 86.67
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	2.78 (14.06)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 40.00
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	79.26 (10.77)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	8.89 (18.56)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	72.31 (8.96)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 86.67
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	73.23 (8.53)
	Median	70.00
	Min, max	62.67, 90.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.92 (9.08)
	Median	-1.67
	Min, max	-13.33, 16.67
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	70.51 (16.55)
	Median	66.67
	Min, max	40.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	-1.79 (17.14)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	72.82 (11.04)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 93.33
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	0.51 (11.04)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	76.11 (10.03)
	Median	73.33
	Min, max	66.67, 93.33
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	4.44 (10.38)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	75.56 (11.55)
	Median	73.33
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	4.44 (12.02)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 26.67
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	70.67 (7.60)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 80.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	-2.67 (3.65)
	Median	0.00
	Min, max	-6.67, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	70.56 (18.74)
	Median	70.00
	Min, max	26.67, 93.33
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	76.73 (8.64)
	Median	75.78
	Min, max	65.00, 89.33
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.18 (13.60)
	Median	6.67
	Min, max	-10.67, 41.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	77.22 (10.03)
	Median	80.00
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	6.67 (20.69)
	Median	3.33
	Min, max	-13.33, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	78.33 (12.10)
	Median	76.67
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	7.78 (14.73)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 46.67
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	71.52 (14.63)
	Median	73.33
	Min, max	33.33, 86.67
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	1.82 (11.96)
	Median	6.67
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	75.00 (11.13)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 93.33
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	2.50 (17.80)
	Median	-3.33
	Min, max	-13.33, 40.00
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	83.70 (8.89)
	Median	80.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	11.85 (17.25)
	Median	13.33
	Min, max	-13.33, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	81.82 (8.48)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 93.33
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	79.65 (9.60)
	Median	81.33
	Min, max	66.67, 95.56
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	-2.17 (8.39)
	Median	-3.33
	Min, max	-13.33, 8.89
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	77.58 (14.69)
	Median	80.00
	Min, max	40.00, 93.33
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	-4.24 (13.42)
	Median	0.00
	Min, max	-40.00, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	81.82 (12.33)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	0.00 (9.43)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 13.33
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	79.26 (10.24)
	Median	80.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	-2.96 (13.38)
	Median	-6.67
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	74.29 (8.97)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 86.67
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	-8.57 (5.04)
	Median	-6.67
	Min, max	-13.33, 0.00
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	83.33 (9.43)
	Median	80.00
	Min, max	73.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	0.83 (9.72)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	66.30 (13.23)
	Median	66.67
	Min, max	26.67, 86.67
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	74.22 (9.90)
	Median	71.00
	Min, max	62.67, 98.67
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	7.92 (10.76)
	Median	8.61
	Min, max	-8.89, 41.33
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	74.63 (15.22)
	Median	66.67
	Min, max	50.00, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	8.33 (20.07)
	Median	3.33
	Min, max	-20.00, 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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	75.19 (13.68)
	Median	73.33
	Min, max	53.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	8.89 (14.82)
	Median	6.67
	Min, max	-13.33, 46.67
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	71.85 (15.43)
	Median	73.33
	Min, max	33.33, 93.33
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	5.56 (9.22)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	76.41 (13.50)
	Median	66.67
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	10.26 (12.05)
	Median	6.67
	Min, max	0.00, 40.00
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	77.14 (13.25)
	Median	73.33
	Min, max	60.00, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	14.29 (17.40)
	Median	13.33
	Min, max	-6.67, 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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	61.11 (34.33)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	71.85 (19.81)
	Median	66.67
	Min, max	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	10.74 (26.27)
	Median	4.17
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (28.87)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	13.89 (36.12)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	72.22 (27.83)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	11.11 (25.95)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	69.70 (27.71)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	12.12 (42.88)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	62.50 (21.36)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	8.33 (23.57)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	80.00 (29.81)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (41.67)
	Mean (SD)	13.33 (29.81)
	Median	33.33
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	53.85 (32.03)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	73.97 (19.83)
	Median	66.67
	Min, max	46.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	20.13 (28.27)
	Median	25.00
	Min, max	-20.00, 73.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	76.92 (31.58)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	23.08 (34.39)
	Median	33.33
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	71.79 (29.96)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	17.95 (29.24)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	66.67 (34.82)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	13.89 (38.82)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	70.83 (37.53)
	Median	83.33
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (61.54)
	Mean (SD)	25.00 (55.63)
	Median	33.33
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	85.19 (24.22)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	29.63 (38.89)
	Median	33.33
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	52.08 (36.45)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	71.81 (17.69)
	Median	66.67
	Min, max	46.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	19.72 (28.42)
	Median	20.00
	Min, max	-33.33, 73.33
Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	70.83 (29.50)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	18.75 (38.43)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	72.92 (30.35)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	16 (100.00)
	Mean (SD)	20.83 (26.87)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	66.67 (30.86)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	15 (93.75)
	Mean (SD)	15.56 (43.40)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Weight at baseline <30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 16
Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	69.70 (23.35)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	11 (68.75)
	Mean (SD)	27.27 (38.92)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 100.00
Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	88.89 (27.22)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (37.50)
	Mean (SD)	38.89 (32.77)
	Median	33.33
	Min, max	0.00, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (27.22)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	77.05 (21.40)
	Median	86.67
	Min, max	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	10.38 (23.27)
	Median	0.00
	Min, max	-20.00, 53.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	79.49 (28.99)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	12.82 (28.99)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	74.36 (24.17)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	7.69 (24.17)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	75.00 (32.18)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	11.11 (32.82)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Weight at baseline ≥30 kg

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	74.07 (36.43)
	Median	100.00
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	7.41 (40.06)
	Median	0.00
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	81.48 (24.22)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	11.11 (33.33)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	69.05 (30.56)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	78.13 (17.64)
	Median	70.83
	Min, max	55.56, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	9.09 (25.25)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	80.95 (25.20)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	11.90 (36.06)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	80.95 (21.54)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	14 (100.00)
	Mean (SD)	11.90 (24.83)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	69.23 (34.59)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	13 (92.86)
	Mean (SD)	2.56 (39.58)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 14
Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	79.17 (24.80)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (57.14)
	Mean (SD)	12.50 (30.54)
	Median	0.00
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	91.67 (16.67)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	4 (28.57)
	Mean (SD)	0.00 (27.22)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	48.89 (33.01)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	70.44 (20.55)
	Median	66.67
	Min, max	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	21.56 (26.49)
	Median	20.00
	Min, max	-20.00, 73.33
Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	68.89 (32.04)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	20.00 (32.85)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (30.86)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	15 (100.00)
	Mean (SD)	17.78 (27.79)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	71.43 (28.81)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	14 (93.33)
	Mean (SD)	23.81 (35.63)
	Median	16.67
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 15
Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	66.67 (31.78)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (80.00)
	Mean (SD)	22.22 (45.69)
	Median	33.33
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	81.82 (27.34)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	11 (73.33)
	Mean (SD)	30.30 (34.82)
	Median	33.33
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	61.11 (31.25)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	78.80 (20.95)
	Median	80.83
	Min, max	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	17.69 (28.35)
	Median	4.17
	Min, max	-13.33, 73.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (26.43)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	19.44 (38.82)
	Median	16.67
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	75.00 (28.87)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	13.89 (22.29)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	72.73 (32.72)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	15.15 (34.52)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Male

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	79.17 (24.80)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	25.00 (42.72)
	Median	16.67
	Min, max	-33.33, 100.00
Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	88.89 (17.21)
	Median	100.00
	Min, max	66.67, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	6 (50.00)
	Mean (SD)	27.78 (38.97)
	Median	16.67
	Min, max	0.00, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	56.86 (34.89)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	70.88 (17.88)
	Median	66.67
	Min, max	46.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	14.02 (25.37)
	Median	20.00
	Min, max	-33.33, 58.33
Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	70.59 (30.92)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	13.73 (31.31)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	72.55 (26.97)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	17 (100.00)
	Mean (SD)	15.69 (29.15)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	68.75 (30.96)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	16 (94.12)
	Mean (SD)	12.50 (41.94)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Female

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 17
Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	66.67 (31.78)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	12 (70.59)
	Mean (SD)	13.89 (38.82)
	Median	16.67
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	81.48 (29.40)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (52.94)
	Mean (SD)	18.52 (33.79)
	Median	33.33
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Geographic region = North America

Visit	Statistics	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).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Geographic region = Europe (including Australia)

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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	51.28 (25.88)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	66.71 (19.07)
	Median	66.67
	Min, max	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	15.43 (25.17)
	Median	8.33
	Min, max	-20.00, 53.33
Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	64.10 (31.80)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	12.82 (28.99)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (27.22)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	13 (100.00)
	Mean (SD)	15.38 (29.24)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	66.67 (34.82)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	12 (92.31)
	Mean (SD)	16.67 (41.44)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 13
Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	66.67 (33.33)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	9 (69.23)
	Mean (SD)	22.22 (47.14)
	Median	33.33
	Min, max	-66.67, 66.67
Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	73.33 (27.89)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	5 (38.46)
	Mean (SD)	13.33 (29.81)
	Median	33.33
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	63.89 (36.12)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.42 (17.81)
	Median	86.67
	Min, max	46.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	16.53 (24.48)
	Median	10.00
	Min, max	-13.33, 73.33
Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	83.33 (26.59)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	19.44 (30.01)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	80.56 (26.43)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	12 (100.00)
	Mean (SD)	16.67 (22.47)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	69.70 (31.46)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	11 (91.67)
	Mean (SD)	9.09 (36.79)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 12
Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	79.17 (24.80)
	Median	83.33
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	8 (66.67)
	Mean (SD)	20.83 (35.36)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 100.00
Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	88.89 (23.57)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	9 (75.00)
	Mean (SD)	29.63 (38.89)
	Median	33.33
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	69.70 (31.46)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	86.06 (18.25)
	Median	93.33
	Min, max	46.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	16.36 (22.78)
	Median	0.00
	Min, max	-13.33, 53.33
Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	87.88 (22.47)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	18.18 (22.92)
	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.

Table 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	81.82 (27.34)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	11 (100.00)
	Mean (SD)	12.12 (26.97)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 33.33
Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	88.89 (23.57)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	9 (81.82)
	Mean (SD)	22.22 (40.82)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 11
Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	85.71 (26.23)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	7 (63.64)
	Mean (SD)	19.05 (26.23)
	Median	0.00
	Min, max	0.00, 66.67
Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	83.33 (25.20)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	8 (72.73)
	Mean (SD)	16.67 (25.20)
	Median	33.33
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	51.85 (32.78)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Average through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	66.88 (16.36)
	Median	66.67
	Min, max	41.67, 100.00
Average change through Week 24	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	15.03 (28.74)
	Median	14.17
	Min, max	-33.33, 73.33
Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	66.67 (30.25)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 4	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	14.81 (39.97)
	Median	0.00
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	68.52 (26.75)
	Median	66.67
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 8	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	16.67 (26.20)
	Median	33.33
	Min, max	-33.33, 66.67
Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	61.11 (30.78)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 12	n (%)	18 (100.00)
	Mean (SD)	9.26 (37.58)
	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 1.2.2.11.2
Summary of CFQ-R Domain Score (Parent's Version) and Change from Baseline by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Visit	Statistics	ELX/TEZ/IVA N = 18
Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	64.10 (28.74)
	Median	66.67
	Min, max	0.00, 100.00
Absolute change at Week 16	n (%)	13 (72.22)
	Mean (SD)	17.95 (46.38)
	Median	33.33
	Min, max	-66.67, 100.00
Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	85.71 (26.23)
	Median	100.00
	Min, max	33.33, 100.00
Absolute change at Week 24	n (%)	7 (38.89)
	Mean (SD)	28.57 (44.84)
	Median	33.33
	Min, max	-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 Part B.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.
- n (%): For "Average through Week 24", n is the number of subjects with non-missing values at any of the 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	74.54 (17.16)
Week 24	
n	5
mean (SD)	95.56 (6.09)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	23.33 (9.13)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	10.67 (2.67)
95% CI of LS mean	(4.77, 16.58)
P-value	0.0022

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	88.89 (5.56)
Week 24	
n	9
mean (SD)	97.53 (2.93)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.88 (6.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	9.11 (2.16)
95% CI of LS mean	(4.44, 13.77)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	82.29 (13.49)
Week 24	
n	6
mean (SD)	95.37 (5.46)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	21.30 (9.57)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	7.14 (2.06)
95% CI of LS mean	(2.72, 11.57)
P-value	0.0039

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	82.48 (14.50)
Week 24	
n	9
mean (SD)	97.53 (2.93)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	10.49 (7.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	8.97 (2.15)
95% CI of LS mean	(4.23, 13.70)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	84.92 (13.51)
Week 24	
n	4
mean (SD)	97.22 (3.21)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	11.11 (7.86)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	9.71 (2.56)
95% CI of LS mean	(4.22, 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	80.00 (13.90)
Week 24	
n	11
mean (SD)	96.46 (4.49)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	16.16 (10.08)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	4.25 (1.99)
95% CI of LS mean	(-0.05, 8.56)
P-value	0.0523

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	83.33 (14.21)
Week 24	
n	6
mean (SD)	96.30 (2.87)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	9.26 (5.74)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	9.45 (1.92)
95% CI of LS mean	(5.01, 13.90)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	81.70 (13.72)
Week 24	
n	9
mean (SD)	96.91 (4.90)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	18.52 (10.02)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	5.40 (1.89)
95% CI of LS mean	(1.40, 9.40)
P-value	0.0113

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	86.32 (13.15)
Week 24	
n	5
mean (SD)	96.67 (3.04)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	5.56 (5.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	6.99 (2.79)
95% CI of LS mean	(0.89, 13.08)
P-value	0.0281

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	78.24 (14.11)
Week 24	
n	9
mean (SD)	96.91 (4.90)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	19.75 (7.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	9.14 (1.69)
95% CI of LS mean	(5.39, 12.89)
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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	86.36 (10.35)
Week 24	
n	8
mean (SD)	98.61 (2.57)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	13.19 (8.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	10.76 (2.58)
95% CI of LS mean	(4.39, 17.12)
P-value	0.0064

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	79.94 (15.14)
Week 24	
n	7
mean (SD)	94.44 (4.54)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	16.67 (11.11)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	5.39 (2.09)
95% CI of LS mean	(0.98, 9.81)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	74.07 (25.66)
Week 24	
n	5
mean (SD)	84.44 (12.67)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	4.44 (37.35)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-0.37 (4.60)
95% CI of LS mean	(-10.57, 9.82)
P-value	0.9367

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	82.05 (24.23)
Week 24	
n	9
mean (SD)	93.83 (11.26)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	8.64 (16.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	5.72 (2.96)
95% CI of LS mean	(-0.84, 12.28)
P-value	0.0809

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	74.31 (24.25)
Week 24	
n	6
mean (SD)	87.04 (12.99)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	9.26 (33.27)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	2.14 (3.39)
95% CI of LS mean	(-5.09, 9.36)
P-value	0.5374

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	85.47 (23.30)
Week 24	
n	9
mean (SD)	93.83 (11.26)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	4.94 (16.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	1.12 (3.40)
95% CI of LS mean	(-6.37, 8.61)
P-value	0.7482

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	83.33 (18.36)
Week 24	
n	4
mean (SD)	97.22 (5.56)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	-2.78 (5.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	1.31 (3.30)
95% CI of LS mean	(-5.79, 8.40)
P-value	0.6981

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	75.56 (28.54)
Week 24	
n	11
mean (SD)	88.89 (13.15)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	10.10 (26.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	1.86 (3.25)
95% CI of LS mean	(-5.17, 8.90)
P-value	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	84.26 (21.43)
Week 24	
n	6
mean (SD)	96.30 (5.74)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-1.85 (4.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	-3.14 (3.15)
95% CI of LS mean	(-10.10, 3.81)
P-value	0.3399

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	75.82 (25.83)
Week 24	
n	9
mean (SD)	87.65 (14.10)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	12.35 (29.63)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	4.08 (2.88)
95% CI of LS mean	(-2.01, 10.18)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	76.07 (24.78)
Week 24	
n	5
mean (SD)	97.78 (4.97)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	8.89 (18.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	3.07 (3.51)
95% CI of LS mean	(-4.59, 10.74)
P-value	0.3988

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	80.56 (26.43)
Week 24	
n	9
mean (SD)	86.42 (13.35)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	6.17 (28.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	3.17 (3.06)
95% CI of LS mean	(-3.74, 10.09)
P-value	0.3272

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	85.86 (24.39)
Week 24	
n	8
mean (SD)	97.22 (5.14)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	9.72 (24.80)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	6.60 (2.17)
95% CI of LS mean	(1.58, 11.61)
P-value	0.0162

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	75.31 (23.66)
Week 24	
n	7
mean (SD)	84.13 (14.14)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	3.17 (23.76)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	0.09 (3.73)
95% CI of LS mean	(-7.86, 8.05)
P-value	0.9808

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	72.22 (18.65)
Week 24	
n	5
mean (SD)	88.89 (11.11)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	6.67 (6.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	13.46 (2.82)
95% CI of LS mean	(7.16, 19.76)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	64.10 (18.23)
Week 24	
n	9
mean (SD)	81.48 (16.67)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	14.81 (19.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	10.05 (4.80)
95% CI of LS mean	(-0.35, 20.45)
P-value	0.0570

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	72.92 (16.71)
Week 24	
n	6
mean (SD)	88.89 (9.94)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	11.11 (7.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	12.71 (3.57)
95% CI of LS mean	(4.98, 20.45)
P-value	0.0036

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	70.09 (23.74)
Week 24	
n	9
mean (SD)	82.72 (17.67)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	11.11 (20.03)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	8.87 (2.95)
95% CI of LS mean	(2.44, 15.30)
P-value	0.0109

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	76.98 (21.99)
Week 24	
n	4
mean (SD)	88.89 (12.83)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	0.00 (0.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	13.27 (2.55)
95% CI of LS mean	(7.77, 18.78)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	66.67 (16.80)
Week 24	
n	11
mean (SD)	83.84 (16.00)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	15.15 (16.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	9.42 (3.70)
95% CI of LS mean	(1.48, 17.36)
P-value	0.0233

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	73.15 (21.43)
Week 24	
n	6
mean (SD)	88.89 (12.17)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	12.96 (22.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	12.02 (2.97)
95% CI of LS mean	(5.34, 18.70)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	70.59 (19.22)
Week 24	
n	9
mean (SD)	82.72 (16.77)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.88 (10.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	10.50 (3.29)
95% CI of LS mean	(3.51, 17.50)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	63.25 (22.40)
Week 24	
n	5
mean (SD)	77.78 (20.79)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	20.00 (21.37)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	8.99 (4.21)
95% CI of LS mean	(-0.19, 18.17)
P-value	0.0542

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	77.78 (14.21)
Week 24	
n	9
mean (SD)	87.65 (10.31)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	7.41 (11.11)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	13.51 (2.38)
95% CI of LS mean	(7.97, 19.04)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	76.77 (13.57)
Week 24	
n	8
mean (SD)	88.89 (10.29)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	11.11 (10.29)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	15.99 (3.24)
95% CI of LS mean	(8.67, 23.32)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	68.52 (22.63)
Week 24	
n	7
mean (SD)	80.95 (18.94)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	11.11 (21.28)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	8.85 (3.08)
95% CI of LS mean	(2.37, 15.33)
P-value	0.0103

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	76.39 (34.42)
Week 24	
n	5
mean (SD)	90.00 (14.91)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	3.33 (18.26)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	6.46 (4.14)
95% CI of LS mean	(-2.73, 15.65)
P-value	0.1492

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	73.08 (22.09)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (14.43)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	12.96 (13.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	2.12 (6.02)
95% CI of LS mean	(-11.36, 15.61)
P-value	0.7324

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	73.96 (32.19)
Week 24	
n	6
mean (SD)	91.67 (13.94)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	5.56 (17.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	1.67 (4.93)
95% CI of LS mean	(-8.86, 12.20)
P-value	0.7399

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	82.05 (19.79)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (14.43)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	11.11 (14.43)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	6.76 (3.34)
95% CI of LS mean	(-0.58, 14.09)
P-value	0.0676

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	77.38 (31.76)
Week 24	
n	4
mean (SD)	100.00 (0.00)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	4.17 (8.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	8.95 (3.79)
95% CI of LS mean	(0.81, 17.09)
P-value	0.0335

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	77.78 (23.29)
Week 24	
n	11
mean (SD)	86.36 (14.56)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	10.61 (17.12)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	-0.22 (4.43)
95% CI of LS mean	(-9.90, 9.47)
P-value	0.9619

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	84.72 (27.02)
Week 24	
n	6
mean (SD)	91.67 (13.94)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	8.33 (13.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	3.85 (1.91)
95% CI of LS mean	(-0.37, 8.07)
P-value	0.0698

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	72.55 (26.97)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (14.43)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.26 (16.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	4.28 (5.43)
95% CI of LS mean	(-7.56, 16.11)
P-value	0.4460

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	78.21 (22.96)
Week 24	
n	5
mean (SD)	83.33 (16.67)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	10.00 (14.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-0.45 (5.26)
95% CI of LS mean	(-11.99, 11.08)
P-value	0.9326

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	77.78 (29.59)
Week 24	
n	9
mean (SD)	92.59 (12.11)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	9.26 (16.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	10.63 (2.39)
95% CI of LS mean	(5.27, 15.99)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	78.79 (28.95)
Week 24	
n	8
mean (SD)	91.67 (15.43)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	10.42 (12.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	6.34 (2.46)
95% CI of LS mean	(0.81, 11.86)
P-value	0.0288

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	76.85 (26.90)
Week 24	
n	7
mean (SD)	88.10 (12.60)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	7.14 (18.90)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	2.83 (4.64)
95% CI of LS mean	(-6.98, 12.65)
P-value	0.5502

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	86.67 (13.63)
Week 24	
n	5
mean (SD)	82.67 (19.21)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-4.00 (15.35)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	1.81 (1.70)
95% CI of LS mean	(-1.92, 5.55)
P-value	0.3081

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	84.10 (11.40)
Week 24	
n	9
mean (SD)	85.93 (10.77)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-2.22 (6.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	1.13 (0.88)
95% CI of LS mean	(-0.85, 3.11)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	83.33 (13.55)
Week 24	
n	6
mean (SD)	87.78 (17.08)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	1.11 (9.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	2.10 (1.39)
95% CI of LS mean	(-0.86, 5.06)
P-value	0.1520

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	90.77 (8.84)
Week 24	
n	9
mean (SD)	83.70 (11.11)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-5.93 (9.09)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-0.24 (1.46)
95% CI of LS mean	(-3.41, 2.93)
P-value	0.8704

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	88.10 (13.63)
Week 24	
n	4
mean (SD)	86.67 (12.17)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	-6.67 (14.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	2.52 (1.77)
95% CI of LS mean	(-1.28, 6.32)
P-value	0.1762

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	85.33 (10.75)
Week 24	
n	11
mean (SD)	84.85 (14.33)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	-1.82 (7.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	0.71 (0.73)
95% CI of LS mean	(-0.87, 2.29)
P-value	0.3499

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	90.56 (13.47)
Week 24	
n	6
mean (SD)	85.56 (7.79)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	-7.78 (9.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	2.71 (1.59)
95% CI of LS mean	(-0.86, 6.28)
P-value	0.1208

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	83.92 (10.56)
Week 24	
n	9
mean (SD)	85.19 (16.59)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	0.00 (8.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	1.22 (1.26)
95% CI of LS mean	(-1.65, 4.09)
P-value	0.3605

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	86.15 (9.99)
Week 24	
n	5
mean (SD)	84.00 (7.60)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.00 (8.16)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	1.91 (1.51)
95% CI of LS mean	(-1.38, 5.20)
P-value	0.2306

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	85.56 (15.53)
Week 24	
n	9
mean (SD)	85.19 (16.59)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-4.44 (11.06)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	1.05 (1.49)
95% CI of LS mean	(-2.26, 4.35)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	88.48 (14.01)
Week 24	
n	8
mean (SD)	90.00 (9.43)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	-0.83 (12.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	2.41 (1.96)
95% CI of LS mean	(-2.03, 6.85)
P-value	0.2494

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	85.56 (11.03)
Week 24	
n	7
mean (SD)	80.00 (15.87)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-5.71 (6.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	0.89 (1.12)
95% CI of LS mean	(-1.47, 3.25)
P-value	0.4367

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	78.70 (15.32)
Week 24	
n	5
mean (SD)	93.33 (9.94)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	15.56 (9.94)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	12.96 (1.85)
95% CI of LS mean	(8.87, 17.06)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	76.07 (17.48)
Week 24	
n	9
mean (SD)	86.42 (13.35)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	3.70 (11.11)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	7.25 (3.16)
95% CI of LS mean	(-0.78, 15.28)
P-value	0.0683

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	72.22 (16.73)
Week 24	
n	6
mean (SD)	90.74 (8.36)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	16.67 (9.30)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	8.76 (1.80)
95% CI of LS mean	(4.89, 12.63)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	84.62 (11.60)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (14.70)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	3.70 (11.11)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	8.61 (2.74)
95% CI of LS mean	(2.67, 14.55)
P-value	0.0081

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	78.57 (18.73)
Week 24	
n	4
mean (SD)	97.22 (5.56)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	11.11 (9.07)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	13.24 (2.44)
95% CI of LS mean	(8.03, 18.44)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	77.04 (12.92)
Week 24	
n	11
mean (SD)	86.87 (12.97)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	8.08 (13.23)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	7.03 (2.20)
95% CI of LS mean	(2.29, 11.77)
P-value	0.0069

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	80.56 (13.50)
Week 24	
n	6
mean (SD)	92.59 (5.74)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	9.26 (12.99)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	12.59 (2.08)
95% CI of LS mean	(7.95, 17.22)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	75.82 (17.23)
Week 24	
n	9
mean (SD)	87.65 (15.16)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	8.64 (12.14)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	8.52 (2.84)
95% CI of LS mean	(2.27, 14.77)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	76.92 (17.25)
Week 24	
n	5
mean (SD)	82.22 (14.91)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.00 (11.11)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	5.90 (2.42)
95% CI of LS mean	(0.65, 11.14)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	77.78 (15.71)
Week 24	
n	9
mean (SD)	92.59 (9.62)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	12.35 (10.31)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	10.46 (2.96)
95% CI of LS mean	(3.75, 17.17)
P-value	0.0065

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	85.86 (14.13)
Week 24	
n	8
mean (SD)	95.83 (5.75)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	6.94 (10.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	11.95 (2.82)
95% CI of LS mean	(5.57, 18.33)
P-value	0.0021

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	72.84 (14.87)
Week 24	
n	7
mean (SD)	82.54 (14.14)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	11.11 (14.34)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	8.04 (2.36)
95% CI of LS mean	(3.02, 13.06)
P-value	0.0038

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	82.99 (11.85)
Week 24	
n	5
mean (SD)	88.33 (15.98)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	10.83 (13.69)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	2.21 (3.71)
95% CI of LS mean	(-5.92, 10.35)
P-value	0.5622

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	91.35 (9.84)
Week 24	
n	9
mean (SD)	90.28 (7.51)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	-2.78 (8.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	3.09 (1.22)
95% CI of LS mean	(0.45, 5.73)
P-value	0.0254

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	87.24 (12.50)
Week 24	
n	6
mean (SD)	86.11 (12.55)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	0.69 (15.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	0.90 (2.68)
95% CI of LS mean	(-4.84, 6.65)
P-value	0.7409

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	90.71 (9.65)
Week 24	
n	9
mean (SD)	93.06 (8.84)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	2.78 (9.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	5.63 (1.38)
95% CI of LS mean	(2.44, 8.82)
P-value	0.0038

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	88.99 (10.79)
Week 24	
n	4
mean (SD)	95.83 (8.33)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	8.33 (9.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	5.01 (2.19)
95% CI of LS mean	(0.35, 9.67)
P-value	0.0367

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	88.61 (12.04)
Week 24	
n	11
mean (SD)	88.26 (11.00)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	-0.38 (12.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	1.49 (1.64)
95% CI of LS mean	(-2.04, 5.01)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	90.28 (11.96)
Week 24	
n	6
mean (SD)	94.44 (6.27)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	2.08 (10.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	6.06 (1.63)
95% CI of LS mean	(0.93, 11.18)
P-value	0.0326

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	87.75 (10.97)
Week 24	
n	9
mean (SD)	87.50 (12.33)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	1.85 (12.86)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	0.36 (2.32)
95% CI of LS mean	(-4.62, 5.34)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	92.95 (8.23)
Week 24	
n	5
mean (SD)	87.50 (8.33)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-4.17 (7.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	3.18 (1.31)
95% CI of LS mean	(0.28, 6.08)
P-value	0.0346

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	83.68 (12.11)
Week 24	
n	9
mean (SD)	90.74 (12.11)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	5.56 (13.18)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	3.55 (2.74)
95% CI of LS mean	(-2.47, 9.56)
P-value	0.2216

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	87.50 (13.04)
Week 24	
n	8
mean (SD)	94.27 (6.66)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	4.17 (14.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	6.96 (1.40)
95% CI of LS mean	(3.77, 10.15)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	89.58 (10.33)
Week 24	
n	7
mean (SD)	85.71 (12.92)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	-0.60 (6.98)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	0.39 (1.70)
95% CI of LS mean	(-3.22, 4.00)
P-value	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	77.08 (19.50)
Week 24	
n	5
mean (SD)	81.67 (21.57)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	0.00 (15.59)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	1.96 (3.58)
95% CI of LS mean	(-5.96, 9.87)
P-value	0.5964

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	81.41 (12.80)
Week 24	
n	9
mean (SD)	87.96 (16.72)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	5.56 (15.02)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	3.76 (3.79)
95% CI of LS mean	(-4.56, 12.07)
P-value	0.3425

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	76.04 (16.63)
Week 24	
n	6
mean (SD)	83.33 (19.72)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	8.33 (19.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	3.94 (3.04)
95% CI of LS mean	(-2.54, 10.41)
P-value	0.2150

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	87.18 (12.55)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (17.18)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	0.00 (10.21)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	-2.05 (2.72)
95% CI of LS mean	(-8.03, 3.92)
P-value	0.4666

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	83.93 (16.49)
Week 24	
n	4
mean (SD)	100.00 (0.00)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	2.08 (4.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	4.41 (3.10)
95% CI of LS mean	(-2.26, 11.08)
P-value	0.1779

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	78.33 (15.04)
Week 24	
n	11
mean (SD)	81.82 (18.57)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	3.79 (16.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	2.97 (3.48)
95% CI of LS mean	(-4.49, 10.42)
P-value	0.4079

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	83.33 (17.04)
Week 24	
n	6
mean (SD)	94.44 (10.09)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	5.56 (11.39)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	5.21 (2.49)
95% CI of LS mean	(-0.35, 10.77)
P-value	0.0635

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	79.41 (15.06)
Week 24	
n	9
mean (SD)	81.48 (20.32)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	1.85 (16.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	1.24 (3.99)
95% CI of LS mean	(-7.41, 9.89)
P-value	0.7606

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	85.26 (11.36)
Week 24	
n	5
mean (SD)	85.00 (22.36)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-1.67 (10.87)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	2.35 (3.76)
95% CI of LS mean	(-5.88, 10.58)
P-value	0.5447

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	77.08 (18.51)
Week 24	
n	9
mean (SD)	86.11 (16.67)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	6.48 (16.55)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	1.88 (3.48)
95% CI of LS mean	(-5.87, 9.64)
P-value	0.6002

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	84.09 (16.85)
Week 24	
n	8
mean (SD)	90.63 (15.71)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.00 (14.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	4.50 (3.02)
95% CI of LS mean	(-2.26, 11.25)
P-value	0.1684

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	79.17 (15.19)
Week 24	
n	7
mean (SD)	82.14 (20.09)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	7.14 (13.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	3.62 (3.25)
95% CI of LS mean	(-3.23, 10.48)
P-value	0.2807

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	60.19 (22.95)
Week 24	
n	5
mean (SD)	60.00 (28.97)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	4.44 (32.96)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	6.26 (6.03)
95% CI of LS mean	(-7.15, 19.68)
P-value	0.3229

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	56.41 (17.84)
Week 24	
n	9
mean (SD)	70.37 (21.52)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	16.05 (17.67)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	4.84 (3.48)
95% CI of LS mean	(-2.83, 12.51)
P-value	0.1924

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	52.78 (20.08)
Week 24	
n	6
mean (SD)	61.11 (20.79)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	20.37 (22.68)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	3.21 (4.18)
95% CI of LS mean	(-5.74, 12.15)
P-value	0.4557

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	64.96 (16.88)
Week 24	
n	9
mean (SD)	72.84 (25.53)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	6.17 (22.30)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	6.50 (4.75)
95% CI of LS mean	(-3.93, 16.93)
P-value	0.1982

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	64.29 (15.21)
Week 24	
n	4
mean (SD)	83.33 (26.45)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	2.78 (31.91)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	11.61 (4.90)
95% CI of LS mean	(1.05, 22.17)
P-value	0.0336

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	52.59 (21.61)
Week 24	
n	11
mean (SD)	62.63 (21.24)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	15.15 (19.42)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	6.31 (3.17)
95% CI of LS mean	(-0.51, 13.13)
P-value	0.0670

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	61.11 (18.65)
Week 24	
n	6
mean (SD)	88.89 (9.94)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	24.07 (10.92)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	14.10 (5.15)
95% CI of LS mean	(2.57, 25.62)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	56.21 (20.21)
Week 24	
n	9
mean (SD)	54.32 (19.60)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	3.70 (25.46)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	1.33 (3.47)
95% CI of LS mean	(-6.05, 8.70)
P-value	0.7074

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	58.12 (18.23)
Week 24	
n	5
mean (SD)	73.33 (23.04)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	20.00 (12.17)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	10.65 (3.82)
95% CI of LS mean	(2.28, 19.01)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	54.63 (22.45)
Week 24	
n	9
mean (SD)	62.96 (24.85)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	7.41 (27.78)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	2.58 (4.38)
95% CI of LS mean	(-7.20, 12.37)
P-value	0.5687

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	59.60 (23.45)
Week 24	
n	8
mean (SD)	75.00 (19.47)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	13.89 (27.05)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	5.43 (4.90)
95% CI of LS mean	(-5.71, 16.56)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	57.41 (17.15)
Week 24	
n	7
mean (SD)	60.32 (27.11)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	9.52 (18.62)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	6.10 (3.73)
95% CI of LS mean	(-1.90, 14.11)
P-value	0.1244

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	71.67 (17.78)
Week 24	
n	5
mean (SD)	81.33 (7.30)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	12.00 (23.76)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	5.23 (1.84)
95% CI of LS mean	(0.99, 9.47)
P-value	0.0217

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	70.77 (10.73)
Week 24	
n	9
mean (SD)	77.78 (12.02)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	3.70 (8.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	2.18 (1.83)
95% CI of LS mean	(-1.94, 6.30)
P-value	0.2643

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	70.42 (16.50)
Week 24	
n	6
mean (SD)	83.33 (9.19)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	11.11 (20.51)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	3.93 (1.89)
95% CI of LS mean	(-0.14, 8.00)
P-value	0.0573

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	74.36 (9.75)
Week 24	
n	9
mean (SD)	78.52 (12.81)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	4.44 (10.54)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	5.60 (2.61)
95% CI of LS mean	(-0.17, 11.37)
P-value	0.0558

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	75.24 (9.93)
Week 24	
n	4
mean (SD)	86.67 (12.17)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	5.00 (10.00)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	4.51 (2.55)
95% CI of LS mean	(-0.91, 9.93)
P-value	0.0967

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	69.33 (16.48)
Week 24	
n	11
mean (SD)	78.18 (10.79)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	7.88 (16.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	3.69 (1.64)
95% CI of LS mean	(0.16, 7.23)
P-value	0.0419

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	78.33 (7.59)
Week 24	
n	6
mean (SD)	82.22 (13.11)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	4.44 (8.07)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	6.20 (3.25)
95% CI of LS mean	(-1.05, 13.45)
P-value	0.0858

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	67.84 (15.68)
Week 24	
n	9
mean (SD)	79.26 (10.77)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	8.89 (18.56)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	2.13 (1.57)
95% CI of LS mean	(-1.25, 5.50)
P-value	0.1976

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	72.31 (8.96)
Week 24	
n	5
mean (SD)	70.67 (7.60)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	-2.67 (3.65)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	1.12 (2.25)
95% CI of LS mean	(-3.76, 6.01)
P-value	0.6267

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	70.56 (18.74)
Week 24	
n	9
mean (SD)	83.70 (8.89)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	11.85 (17.25)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	4.26 (2.50)
95% CI of LS mean	(-5.51, 14.03)
P-value	0.2177

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	81.82 (8.48)
Week 24	
n	8
mean (SD)	83.33 (9.43)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	0.83 (9.72)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	0.91 (3.86)
95% CI of LS mean	(-7.94, 9.76)
P-value	0.8194

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	66.30 (13.23)
Week 24	
n	7
mean (SD)	77.14 (13.25)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	14.29 (17.40)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	5.44 (2.26)
95% CI of LS mean	(0.71, 10.16)
P-value	0.0264

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	61.11 (34.33)
Week 24	
n	5
mean (SD)	80.00 (29.81)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	13.33 (29.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	12.27 (4.51)
95% CI of LS mean	(2.17, 22.38)
P-value	0.0222

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	53.85 (32.03)
Week 24	
n	9
mean (SD)	85.19 (24.22)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	29.63 (38.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	17.36 (5.48)
95% CI of LS mean	(5.45, 29.26)
P-value	0.0078

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Weight at Baseline <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16
Baseline	
n	16
mean (SD)	52.08 (36.45)
Week 24	
n	6
mean (SD)	88.89 (27.22)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	38.89 (32.77)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	16
LS mean (SE)	18.13 (3.64)
95% CI of LS mean	(10.37, 25.90)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Weight at Baseline ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	66.67 (27.22)
Week 24	
n	9
mean (SD)	81.48 (24.22)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	11.11 (33.33)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	18.34 (5.42)
95% CI of LS mean	(6.52, 30.15)
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.

Table 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14
Baseline	
n	14
mean (SD)	69.05 (30.56)
Week 24	
n	4
mean (SD)	91.67 (16.67)
Absolute Change at Week 24	
n	4
mean (SD)	0.00 (27.22)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	14
LS mean (SE)	17.17 (4.58)
95% CI of LS mean	(7.38, 26.96)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	ELX/TEZ/IVA N = 15
Baseline	
n	15
mean (SD)	48.89 (33.01)
Week 24	
n	11
mean (SD)	81.82 (27.34)
Absolute Change at Week 24	
n	11
mean (SD)	30.30 (34.82)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	15
LS mean (SE)	15.96 (4.59)
95% CI of LS mean	(6.16, 25.77)
P-value	0.0035

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	61.11 (31.25)
Week 24	
n	6
mean (SD)	88.89 (17.21)
Absolute Change at Week 24	
n	6
mean (SD)	27.78 (38.97)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	20.42 (5.67)
95% CI of LS mean	(7.85, 33.00)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Female

	ELX/TEZ/IVA N = 17
Baseline	
n	17
mean (SD)	56.86 (34.89)
Week 24	
n	9
mean (SD)	81.48 (29.40)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	18.52 (33.79)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	17
LS mean (SE)	16.80 (3.71)
95% CI of LS mean	(8.81, 24.79)
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: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Geographic region = North America

	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).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
LCI2.5 at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13
Baseline	
n	13
mean (SD)	51.28 (25.88)
Week 24	
n	5
mean (SD)	73.33 (27.89)
Absolute Change at Week 24	
n	5
mean (SD)	13.33 (29.81)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	13
LS mean (SE)	10.96 (5.80)
95% CI of LS mean	(-1.53, 23.45)
P-value	0.0806

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
LCI2.5 at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12
Baseline	
n	12
mean (SD)	63.89 (36.12)
Week 24	
n	9
mean (SD)	88.89 (23.57)
Absolute Change at Week 24	
n	9
mean (SD)	29.63 (38.89)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	12
LS mean (SE)	21.58 (2.98)
95% CI of LS mean	(14.99, 28.17)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11
Baseline	
n	11
mean (SD)	69.70 (31.46)
Week 24	
n	8
mean (SD)	83.33 (25.20)
Absolute Change at Week 24	
n	8
mean (SD)	16.67 (25.20)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	11
LS mean (SE)	23.18 (4.37)
95% CI of LS mean	(13.21, 33.15)
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 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 1.2.2.11.3
MMRM Analysis of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18
Baseline	
n	18
mean (SD)	51.85 (32.78)
Week 24	
n	7
mean (SD)	85.71 (26.23)
Absolute Change at Week 24	
n	7
mean (SD)	28.57 (44.84)
Absolute Change through Week 24 (MMRM)	
n	18
LS mean (SE)	14.45 (4.10)
95% CI of LS mean	(5.63, 23.26)
P-value	0.0035

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- CI: Confidence interval; LS Mean: Least Squares Mean; SD: Standard deviation; SE: Standard error.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug 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 1.2.2.12.1
Subgroup Factor Test for
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	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 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	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 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11 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 1.2.2.12.2
≥4 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18 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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - 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%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set

CFQ-R Domain Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Health Perceptions	
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.1
Subgroup Factor Test for
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

CFQ-R Domain	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 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

CFQ-R Domain	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 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

CFQ-R Domain	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 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

CFQ-R Domain	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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 11 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 1.2.2.13.2
≥15 Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) through Week 24 by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

CFQ-R Domain	ELX/TEZ/IVA N = 18 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 1.2.2.14.1
Subgroup Factor Test for
Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.14.1
Subgroup Factor Test for
Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

Type of Pulmonary Exacerbations Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization	
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.14.1
Subgroup Factor Test for
Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

Type of Pulmonary Exacerbations Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotic Therapy	
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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.

Table 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.14.2
Summary of Pulmonary Exacerbations during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in 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 1.2.2.15.1
Subgroup Factor Test for
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11 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 1.2.2.15.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18 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 1.2.2.16.1
Subgroup Factor Test for
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11 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 1.2.2.16.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18 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 1.2.2.17.1
Subgroup Factor Test for
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

Subgroup	P-value for Subgroup Factor[1]
Percent predicted FEV_1 at baseline (≤90% vs. >90%)	-
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	-
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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

	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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

	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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

	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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

	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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11 n (%)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

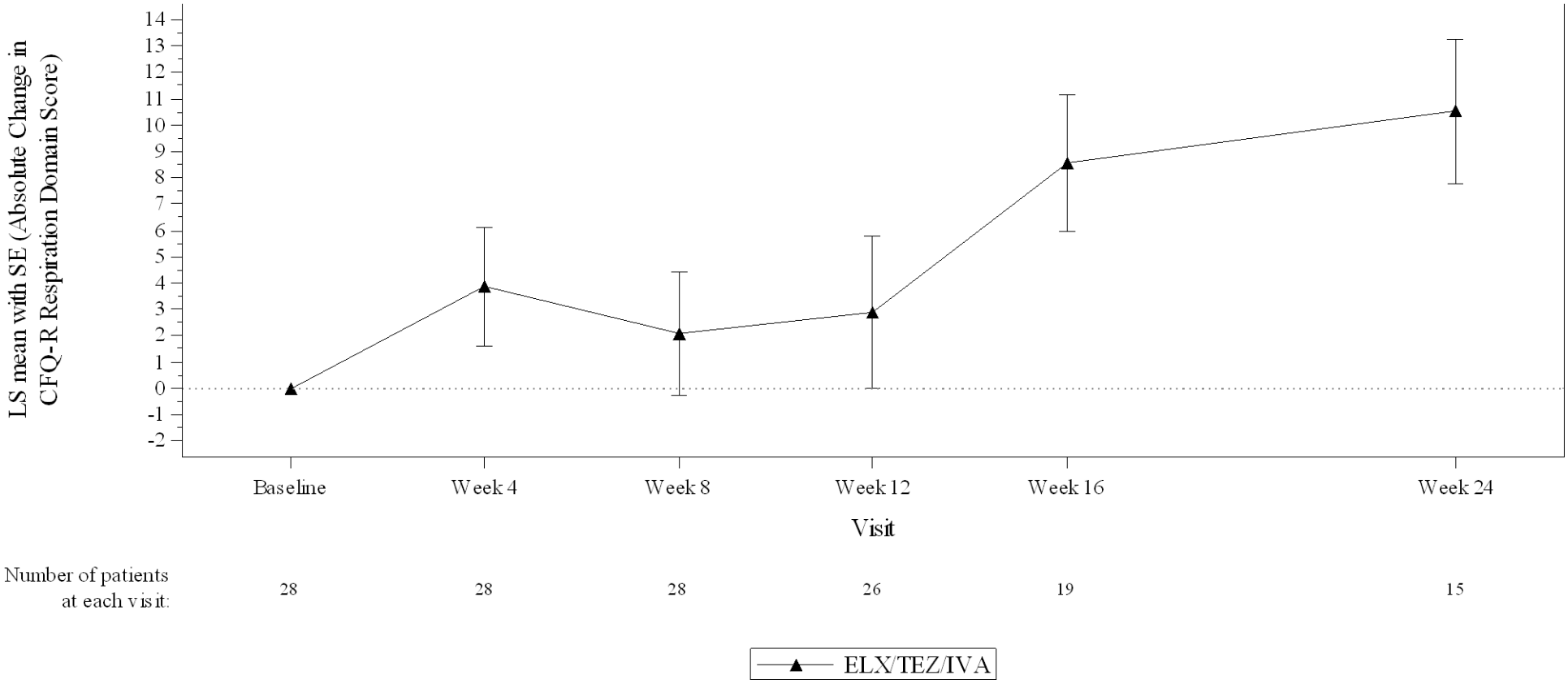
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (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 1.2.2.17.2
Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18 n (%)
Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.	

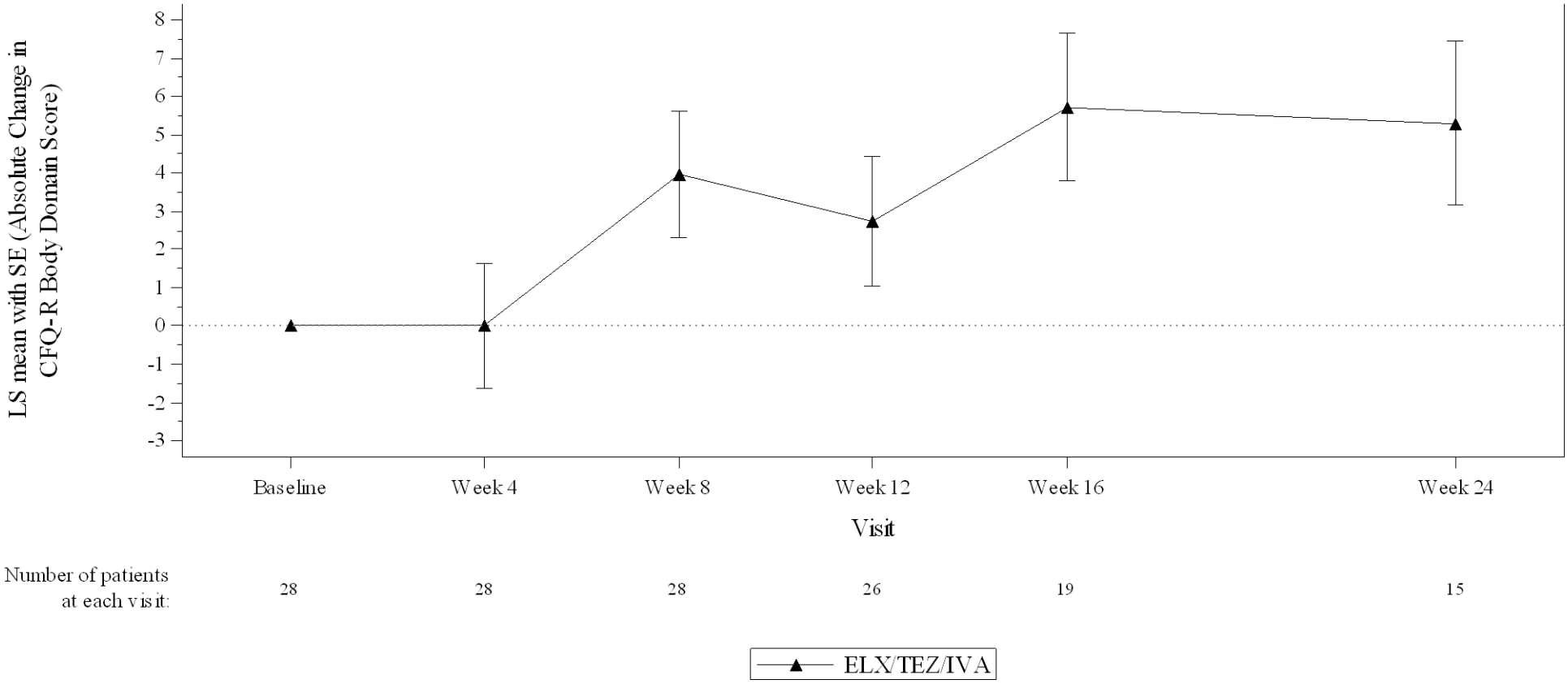
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for time-to-event endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Pulmonary exacerbation (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 1.2.1.8.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration



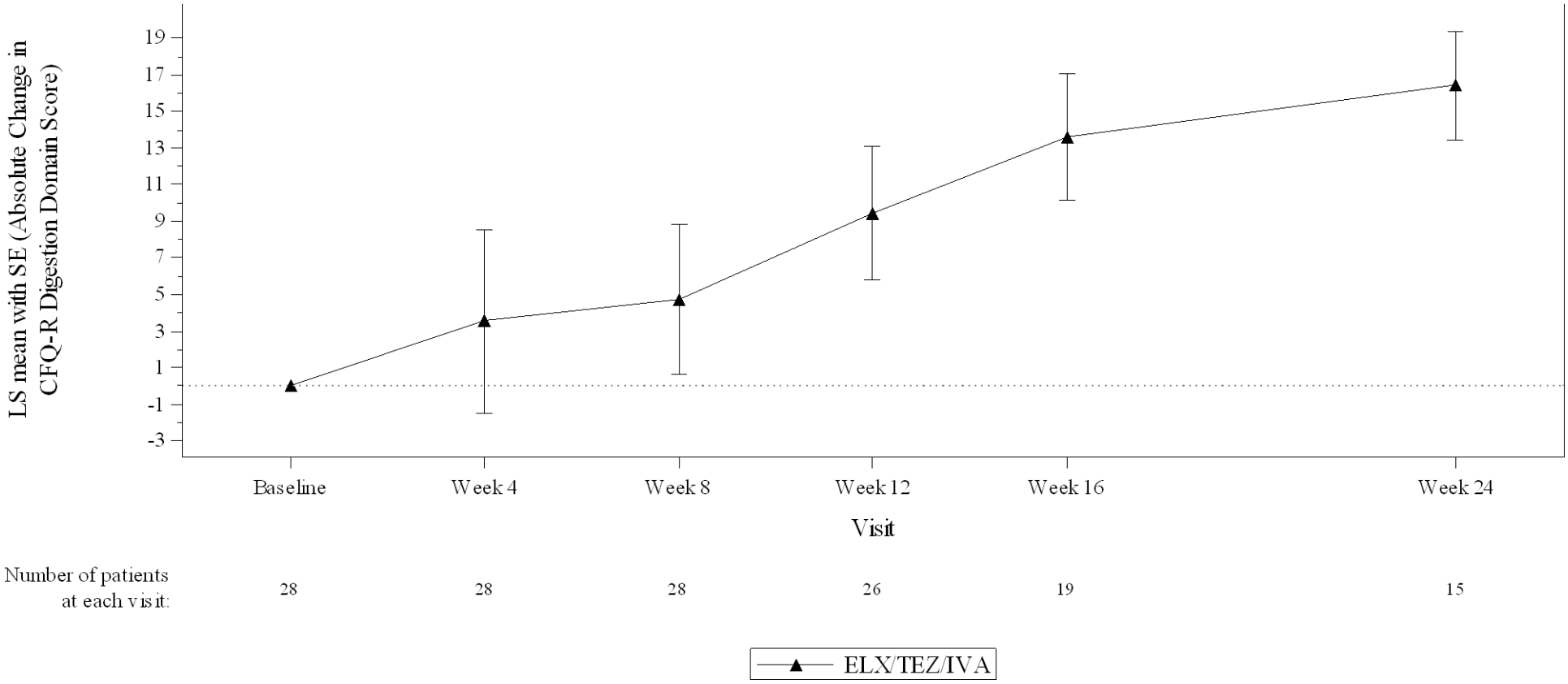
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.8.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body



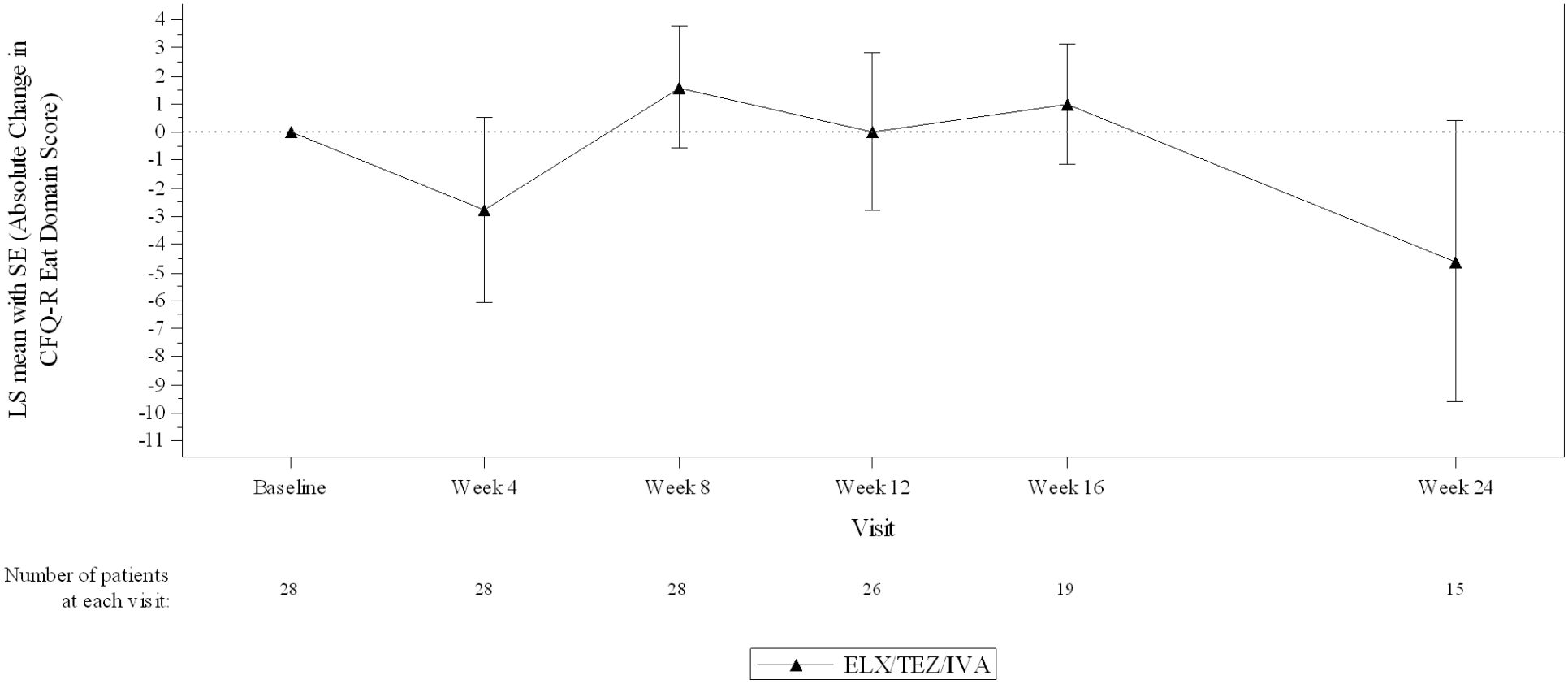
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.8.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion



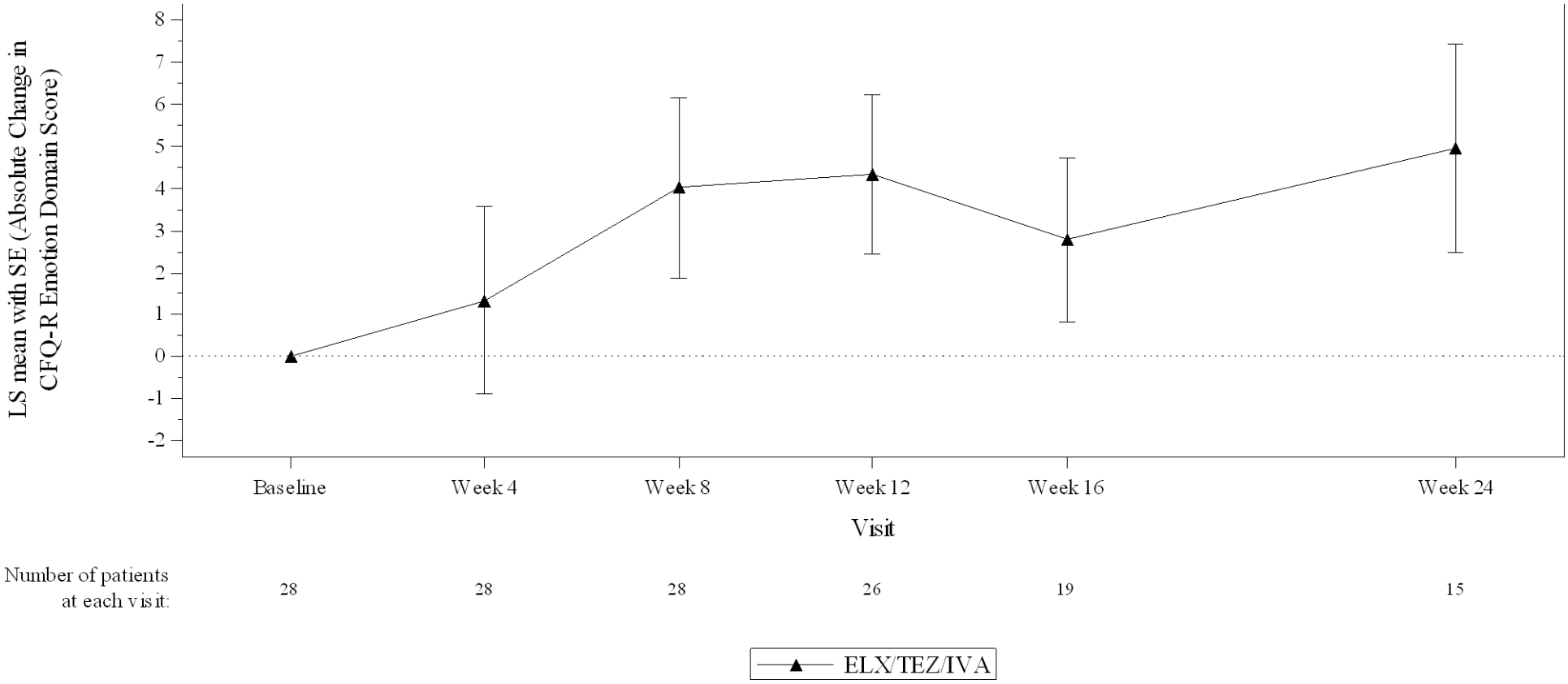
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.8.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat



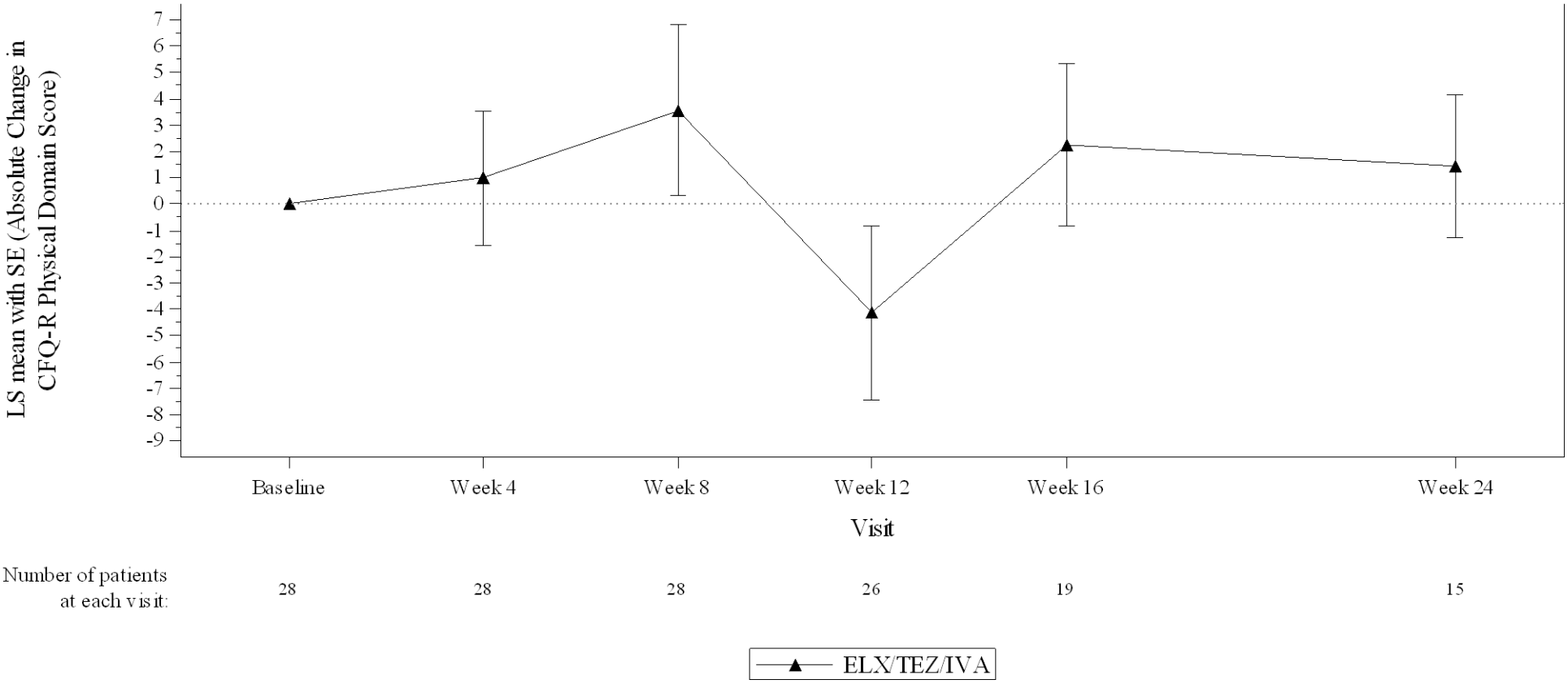
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.8.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion



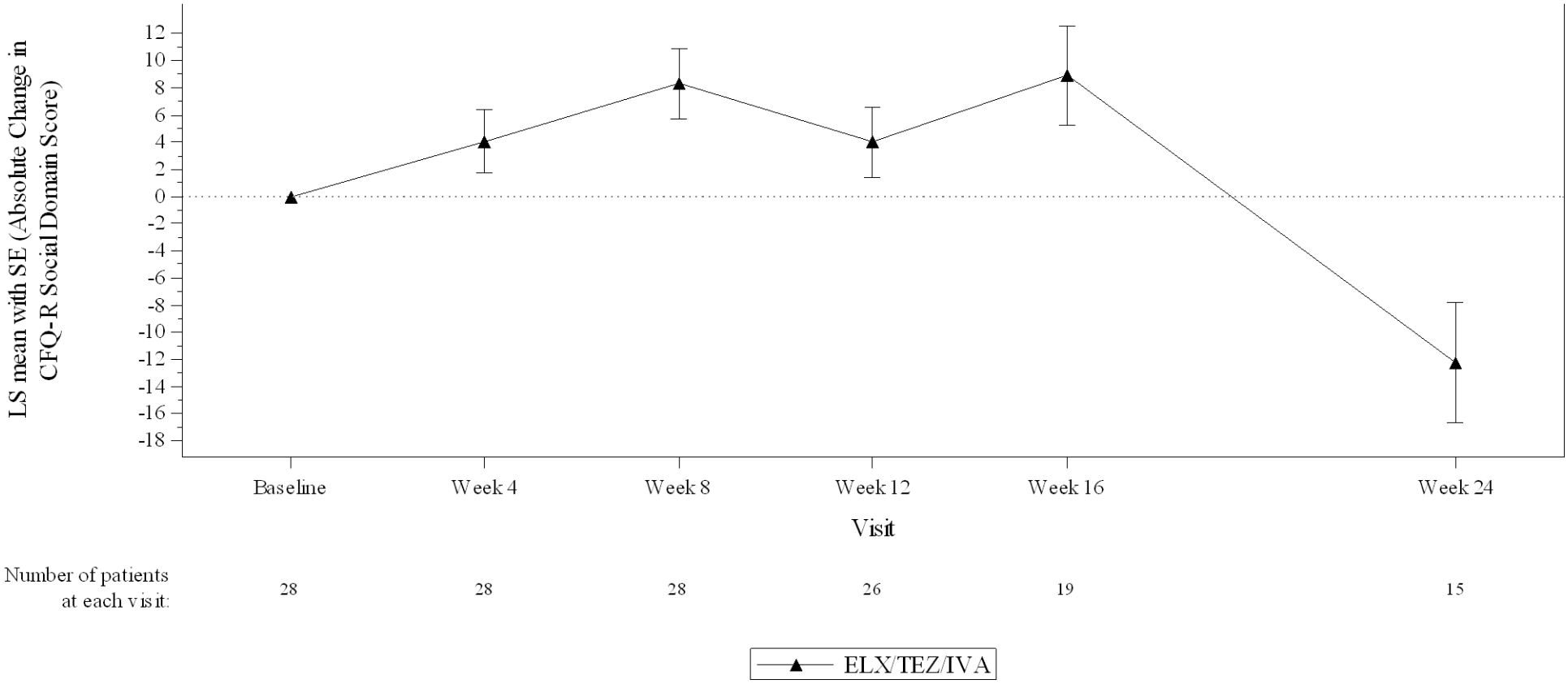
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.8.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical



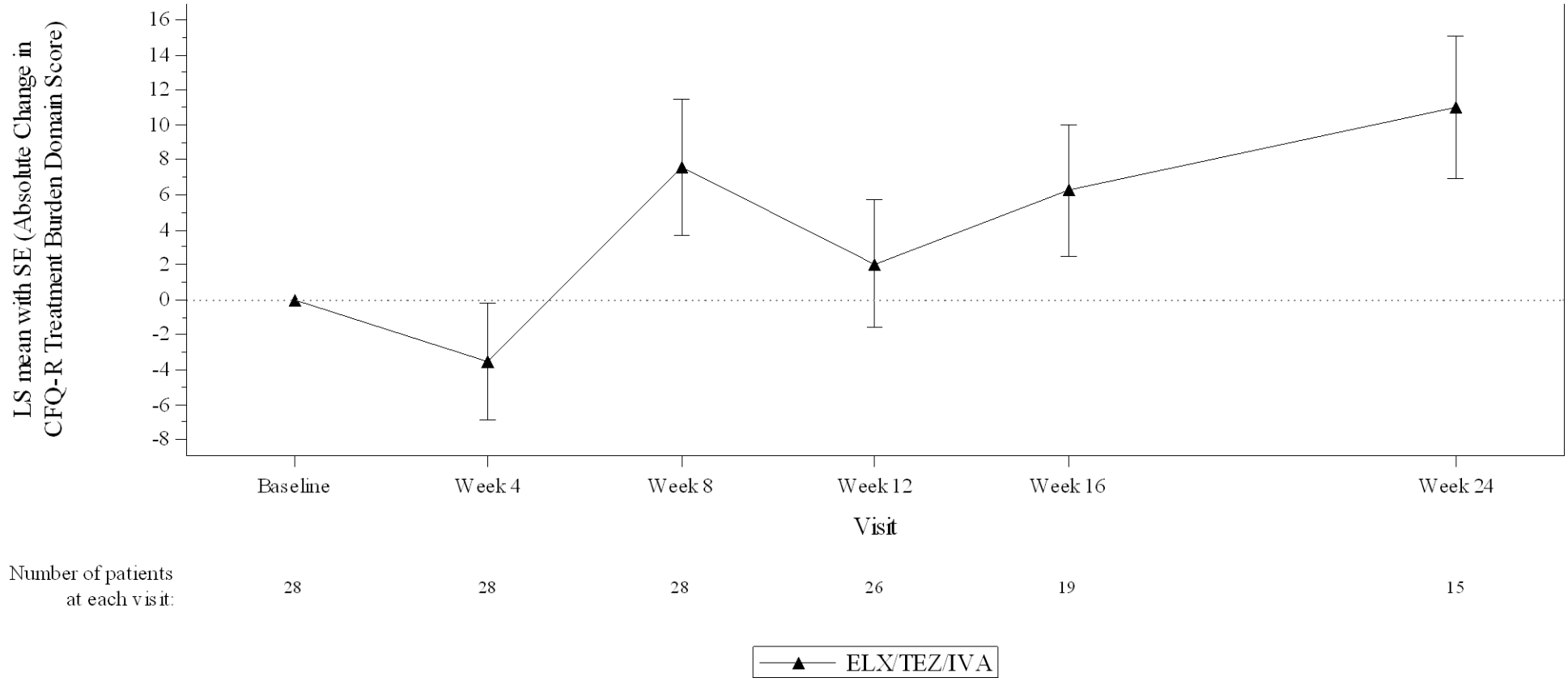
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.8.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social



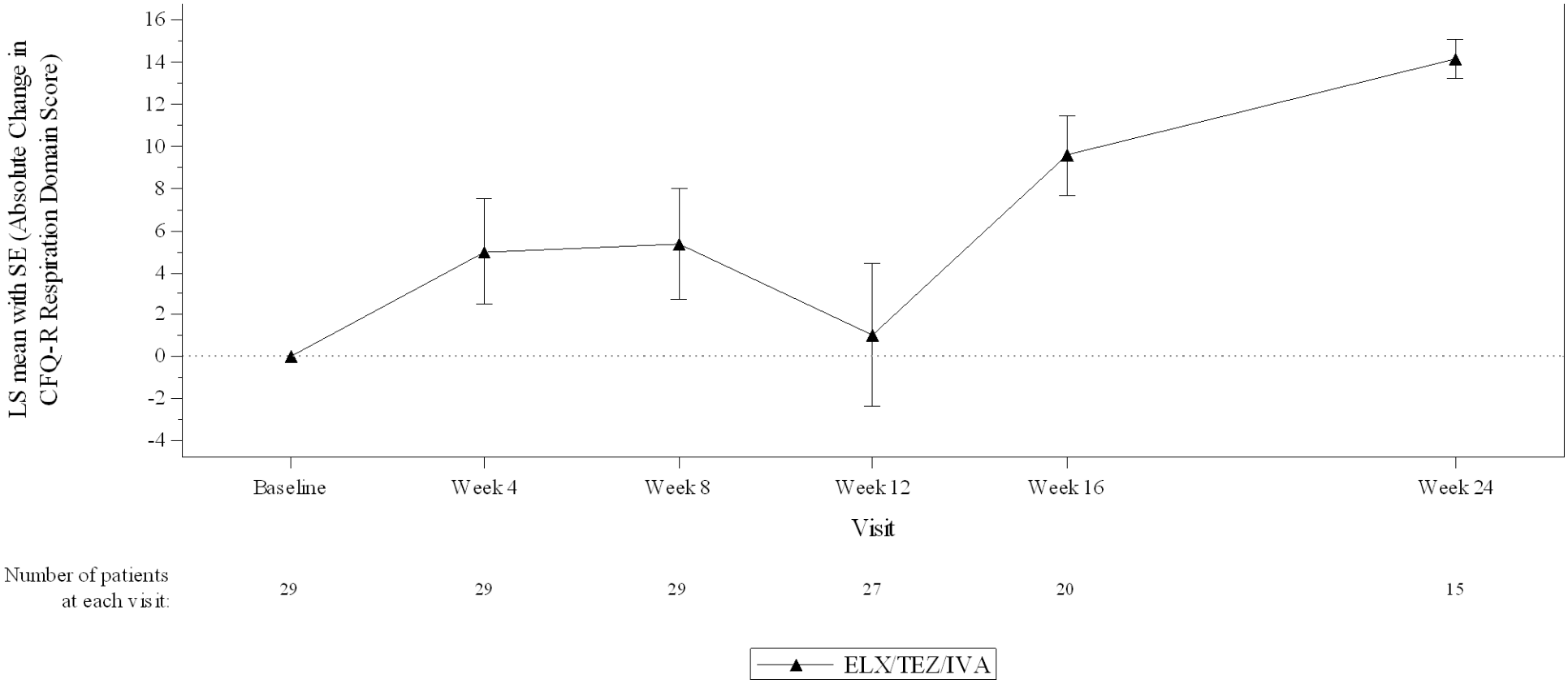
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Social domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.8.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Child's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden



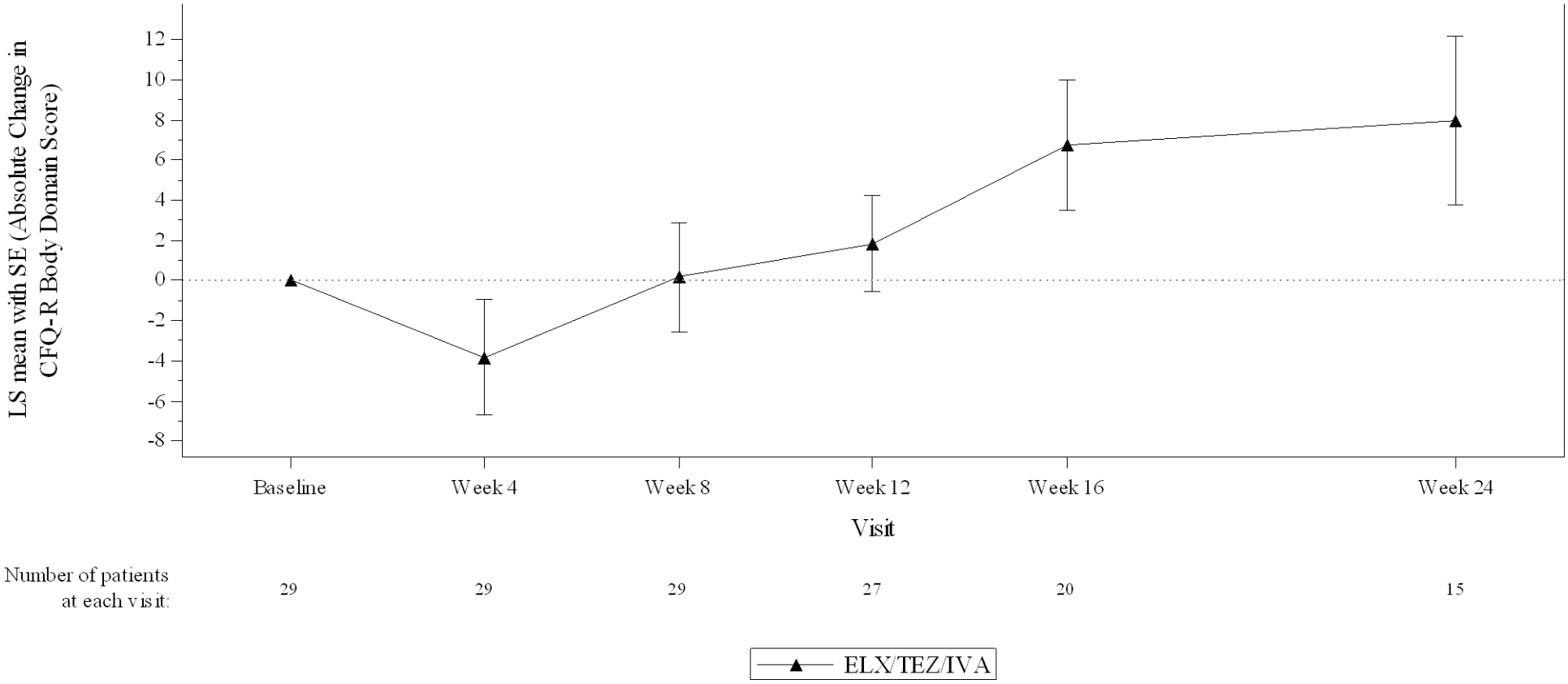
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration



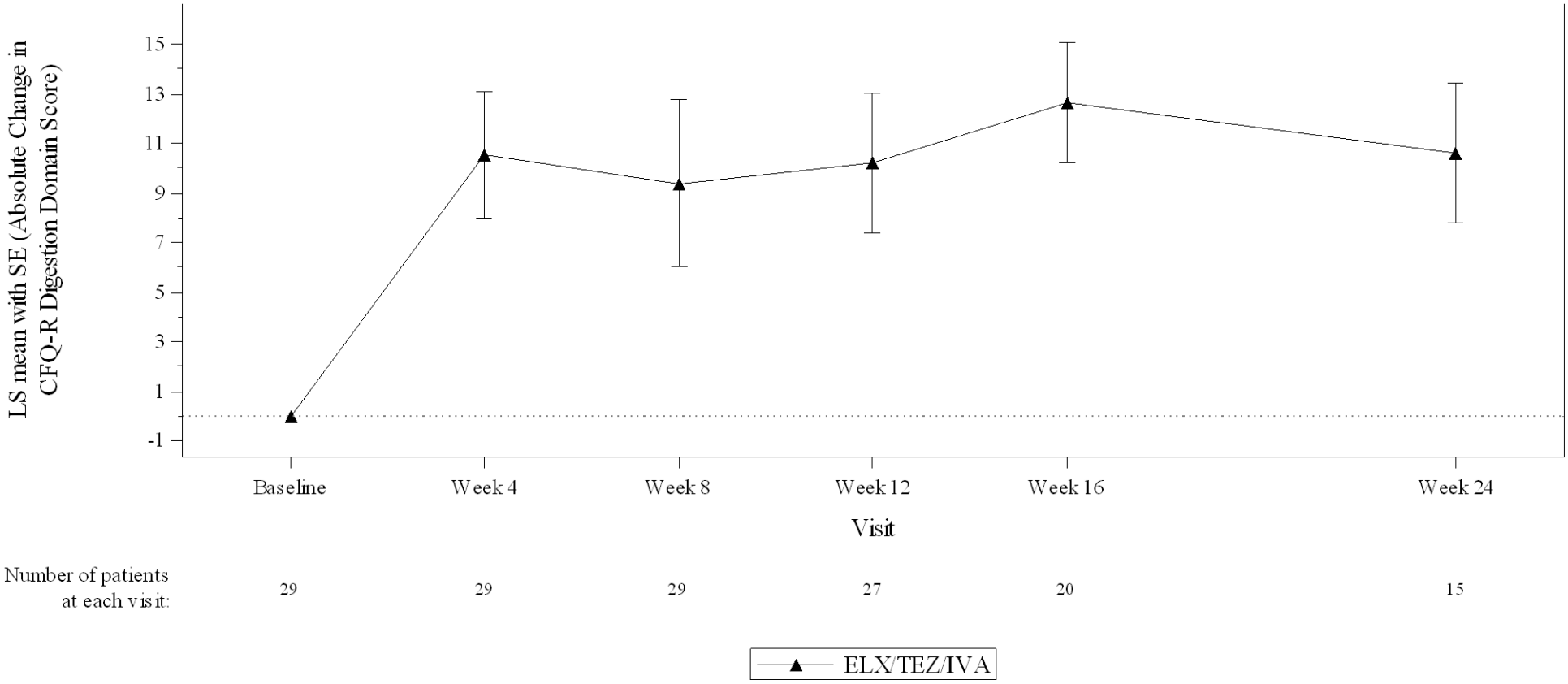
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Respiration domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body



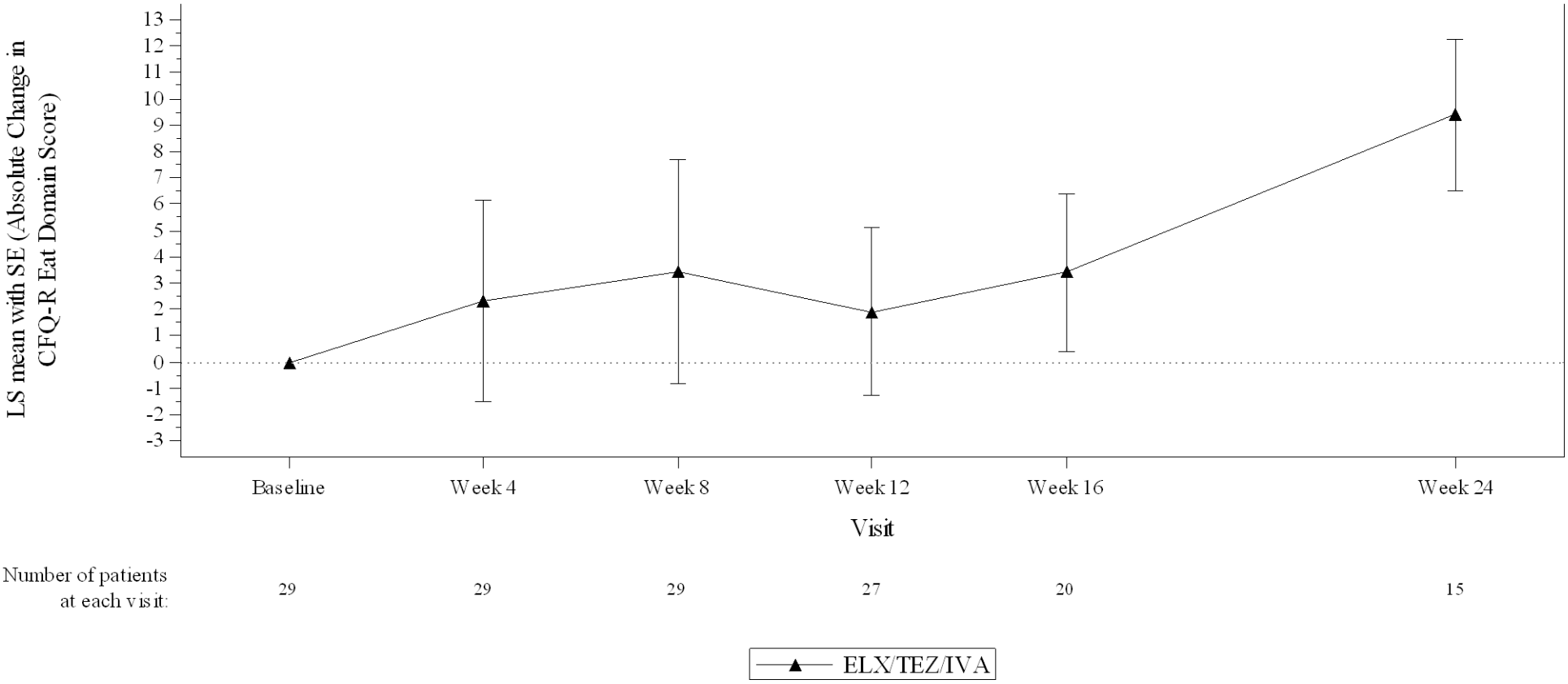
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Body domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion



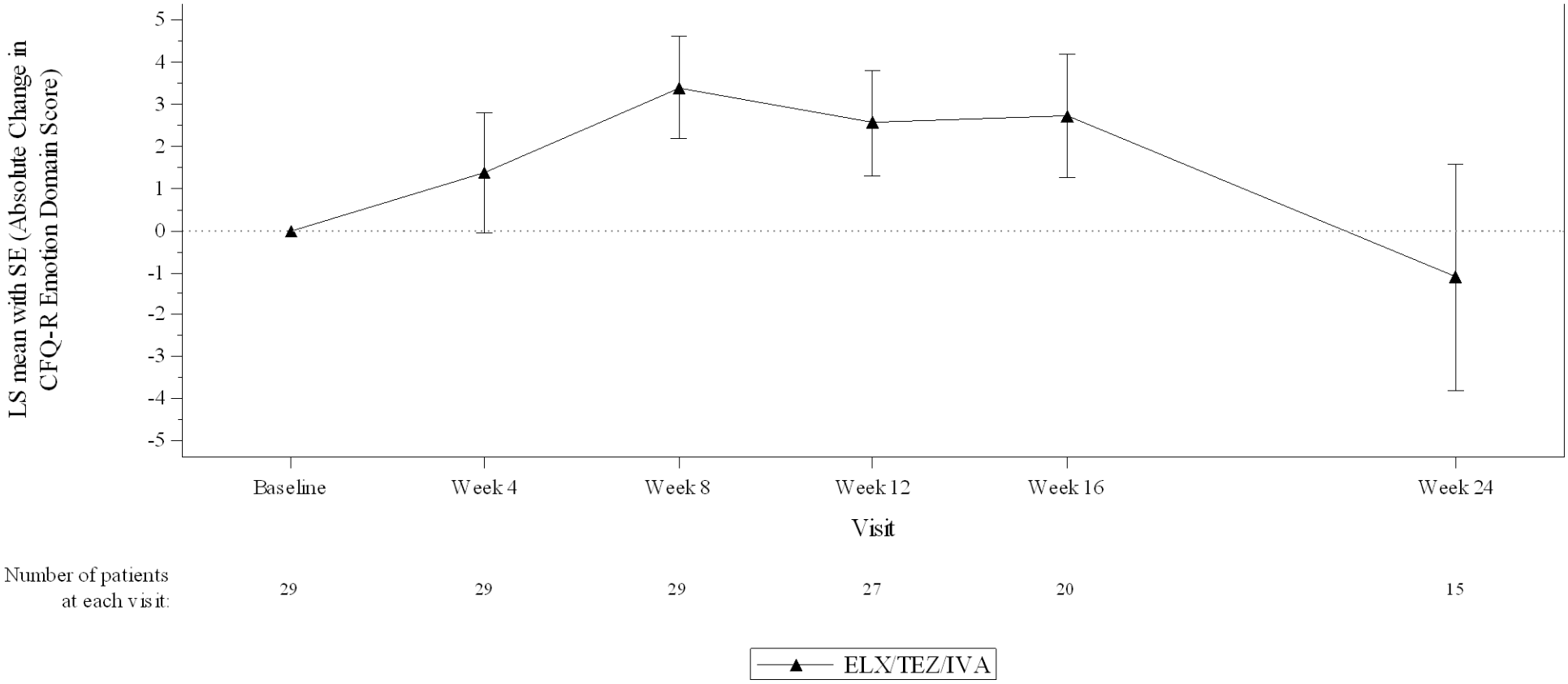
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Digestion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat



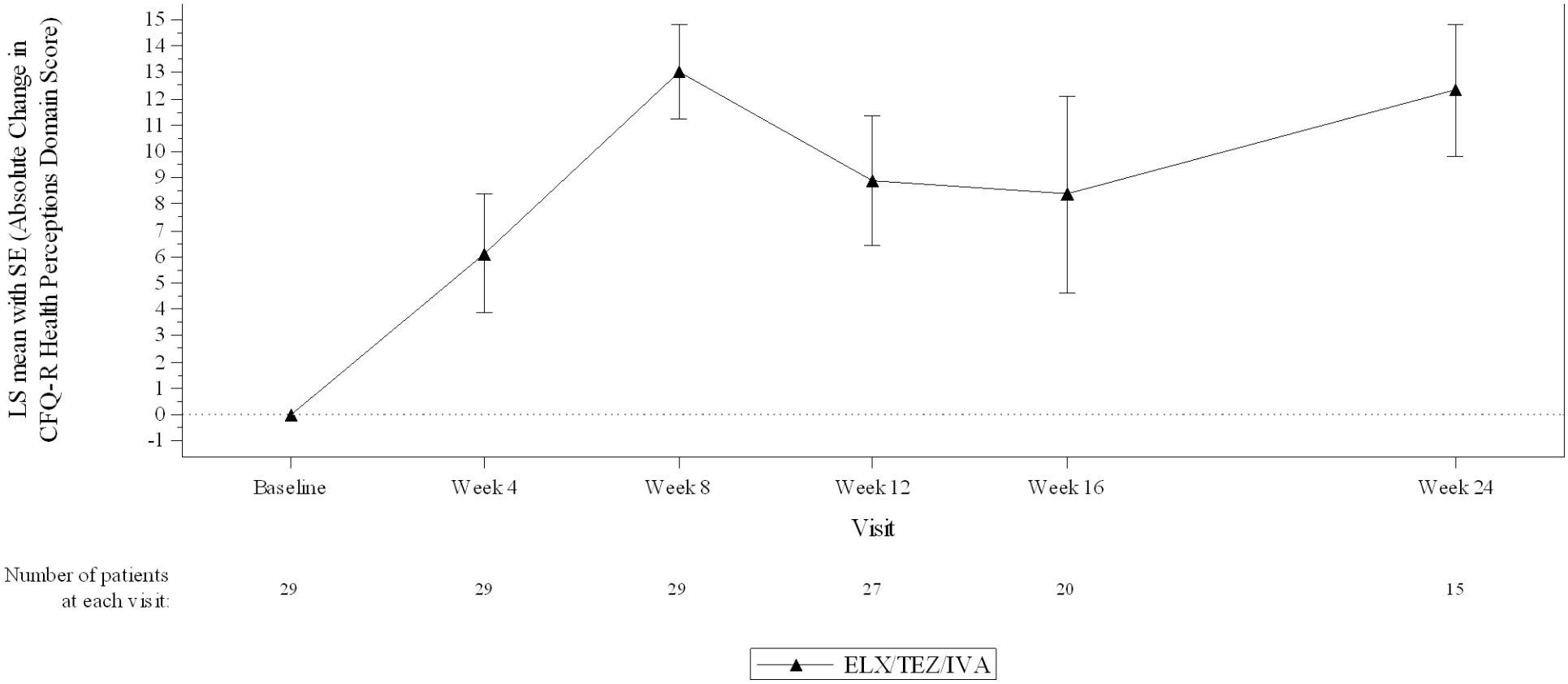
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Eat domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion



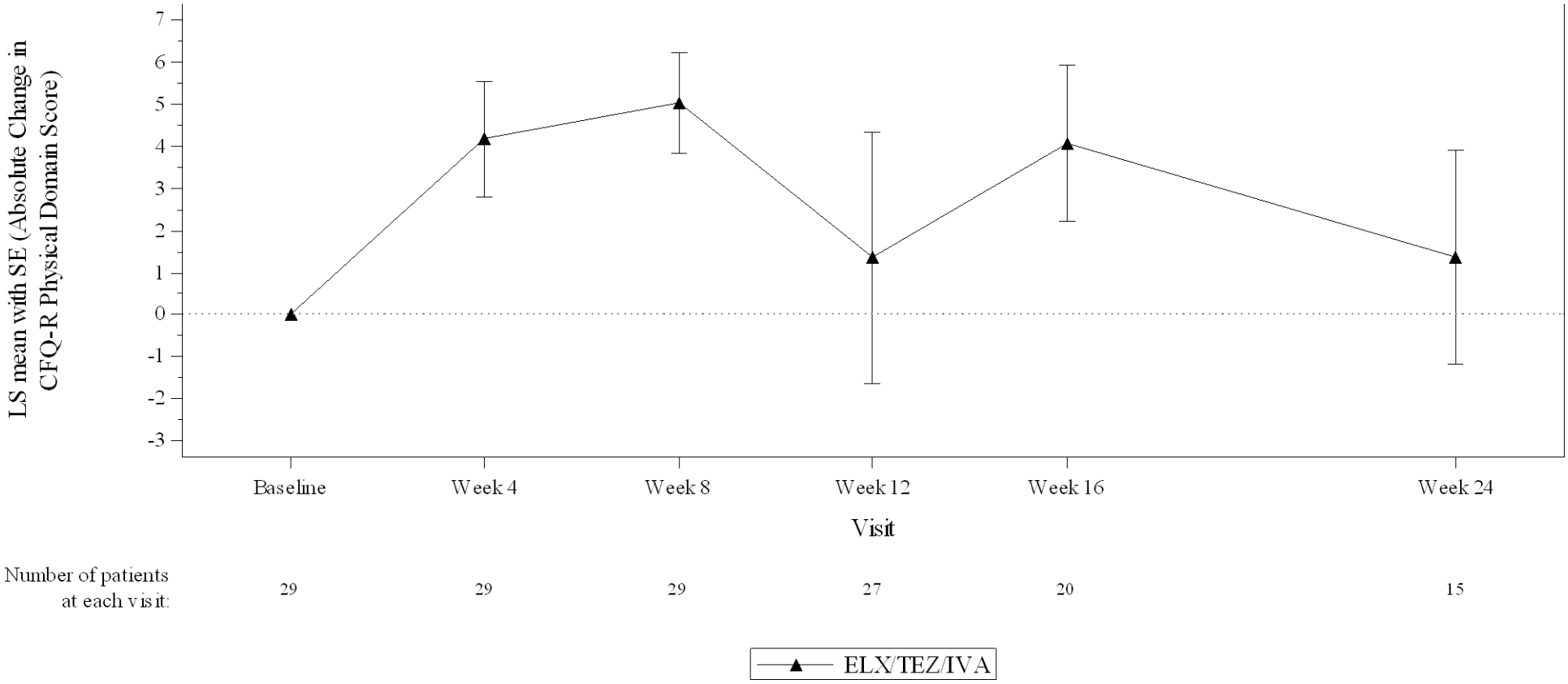
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions



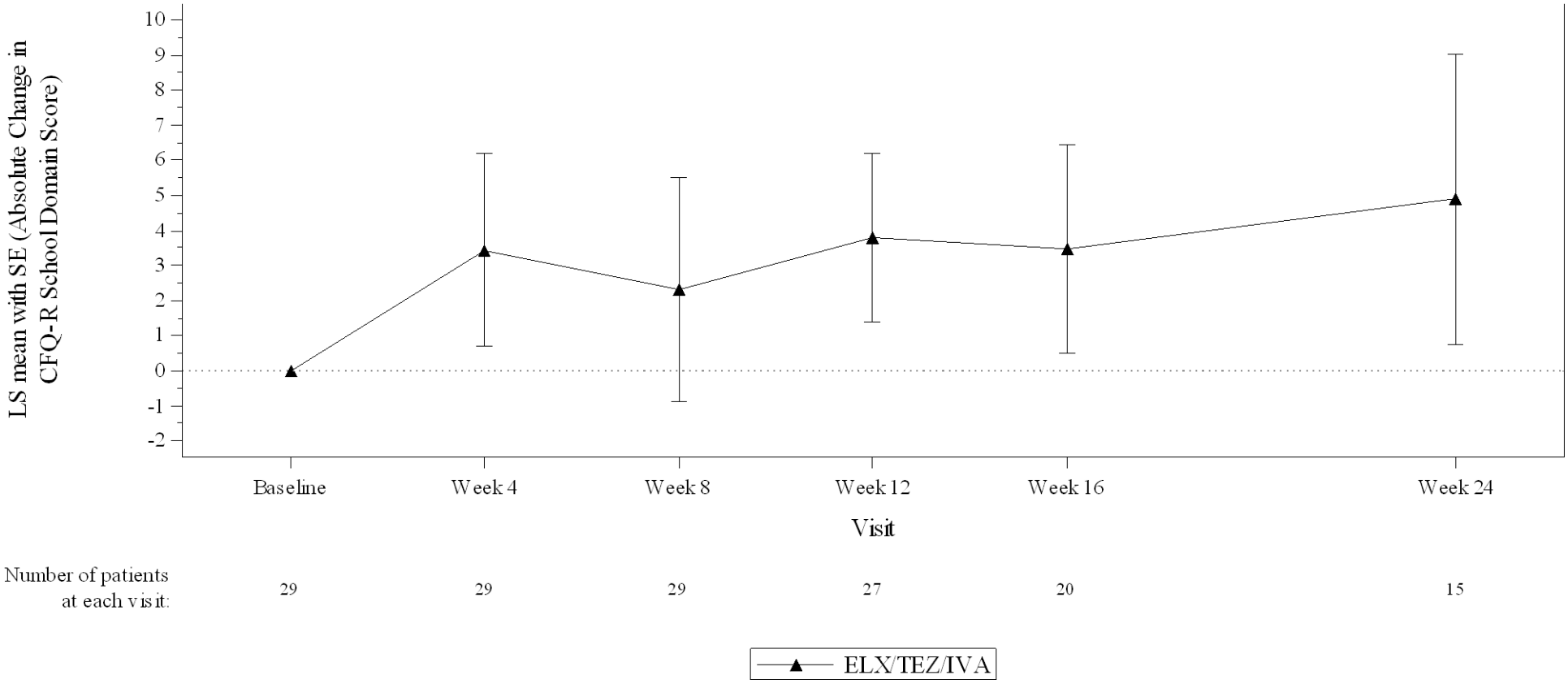
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Health Perceptions domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical



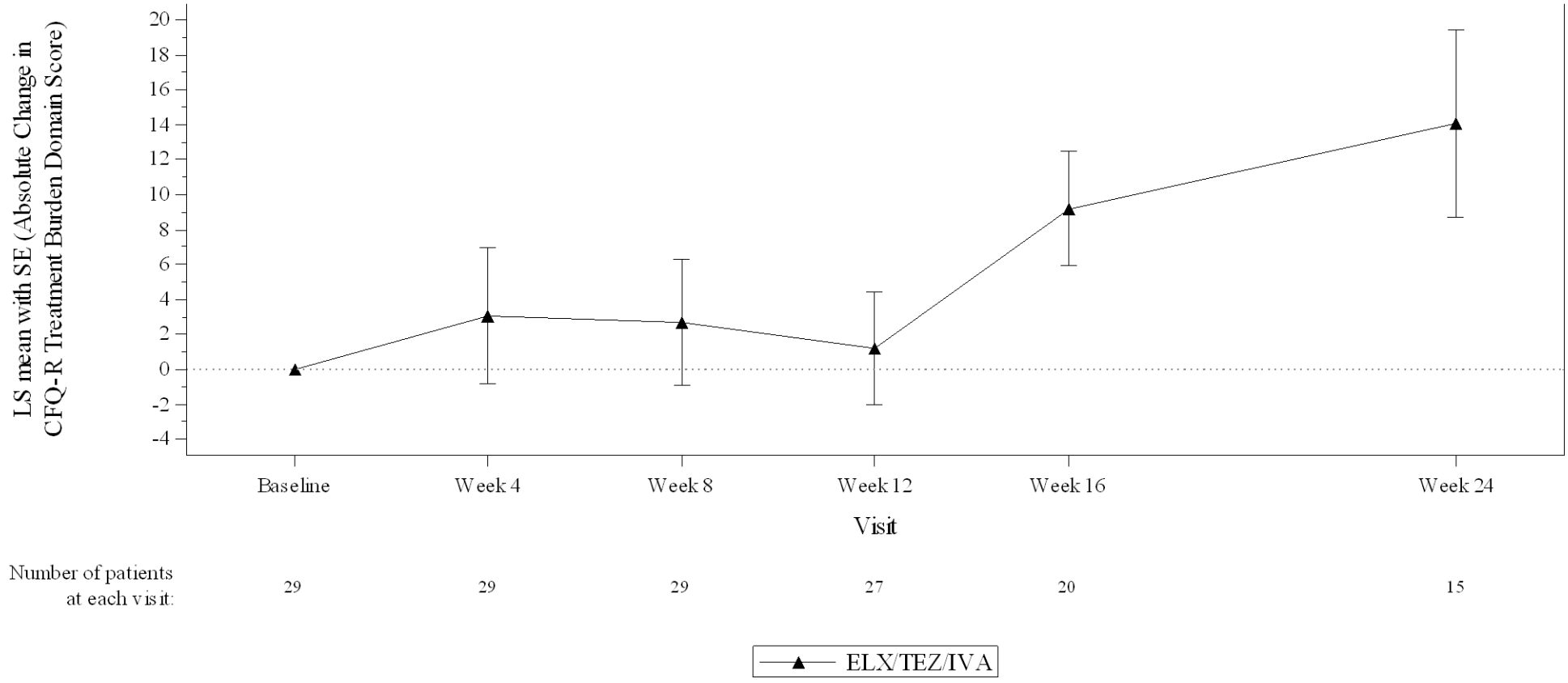
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School



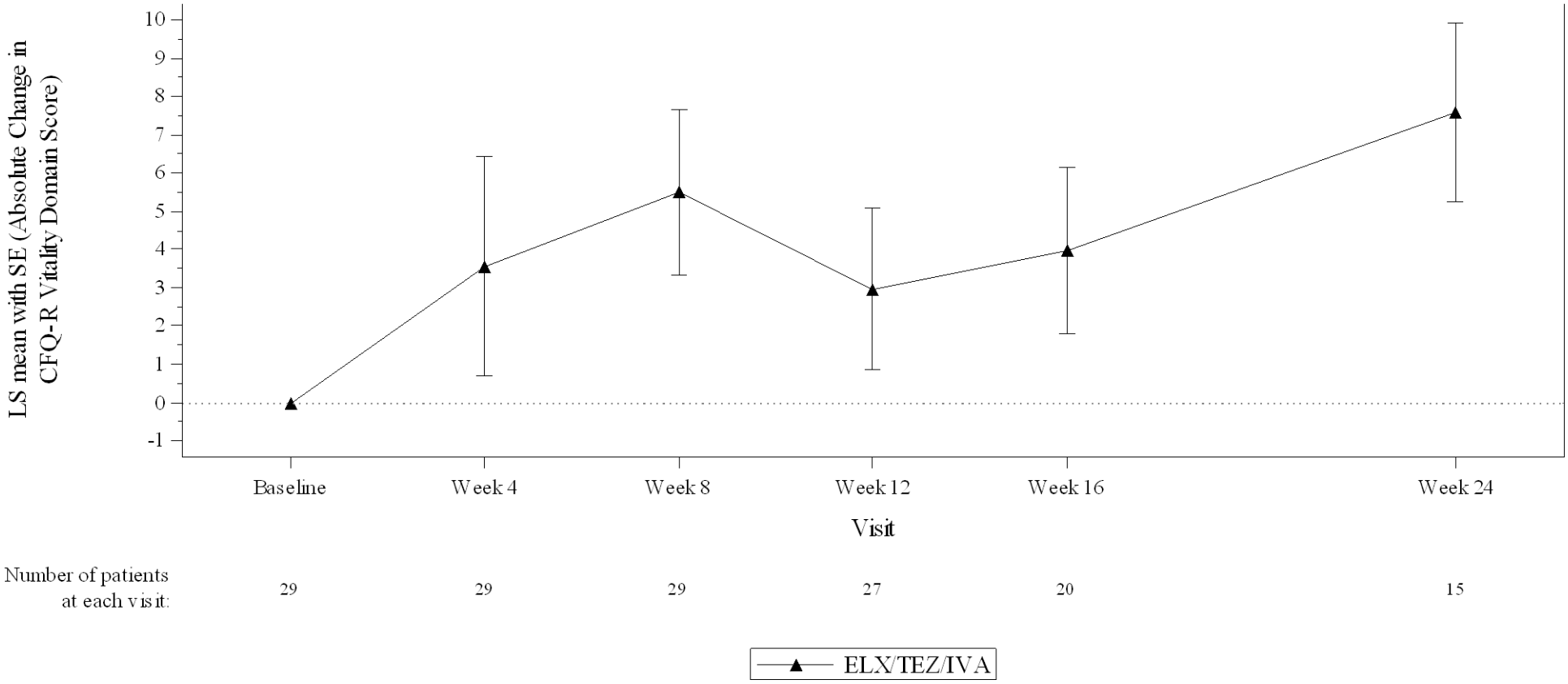
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden



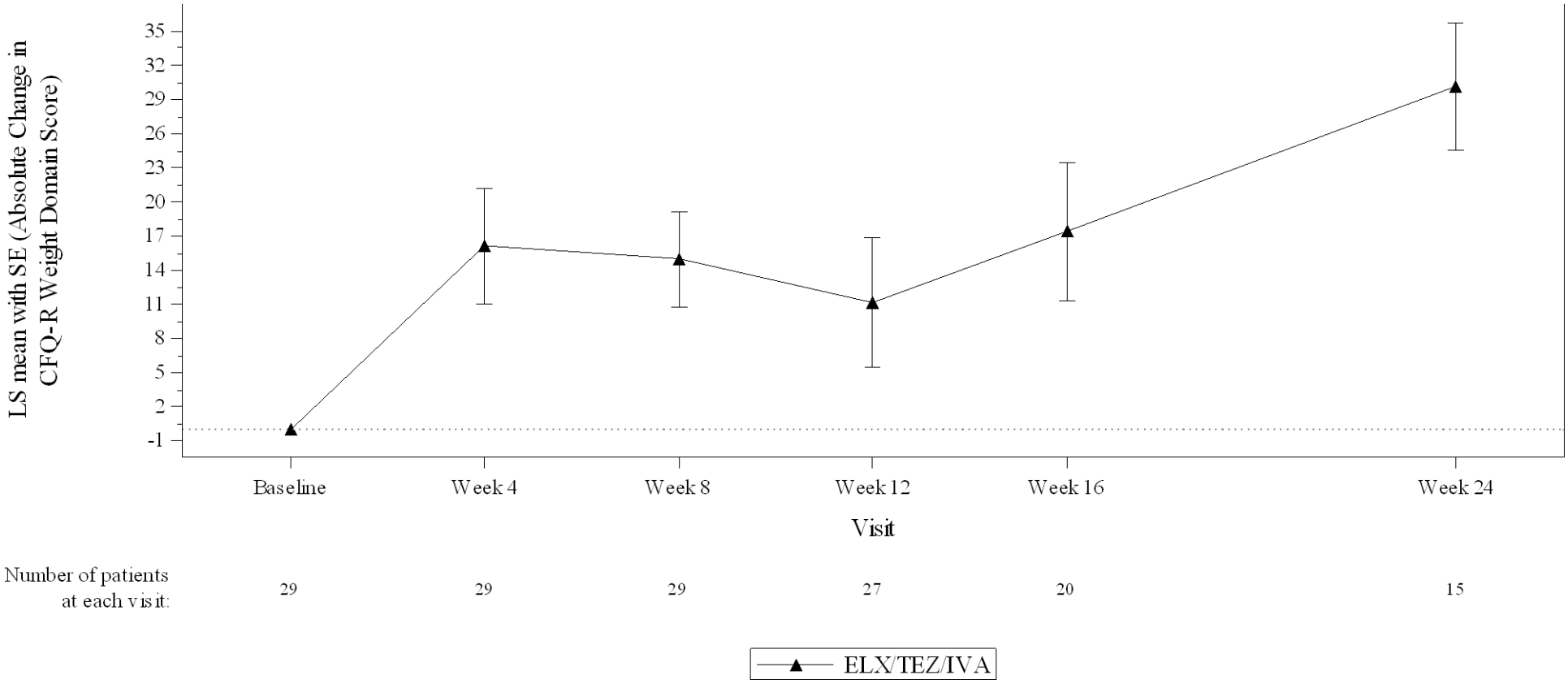
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Treatment Burden domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality



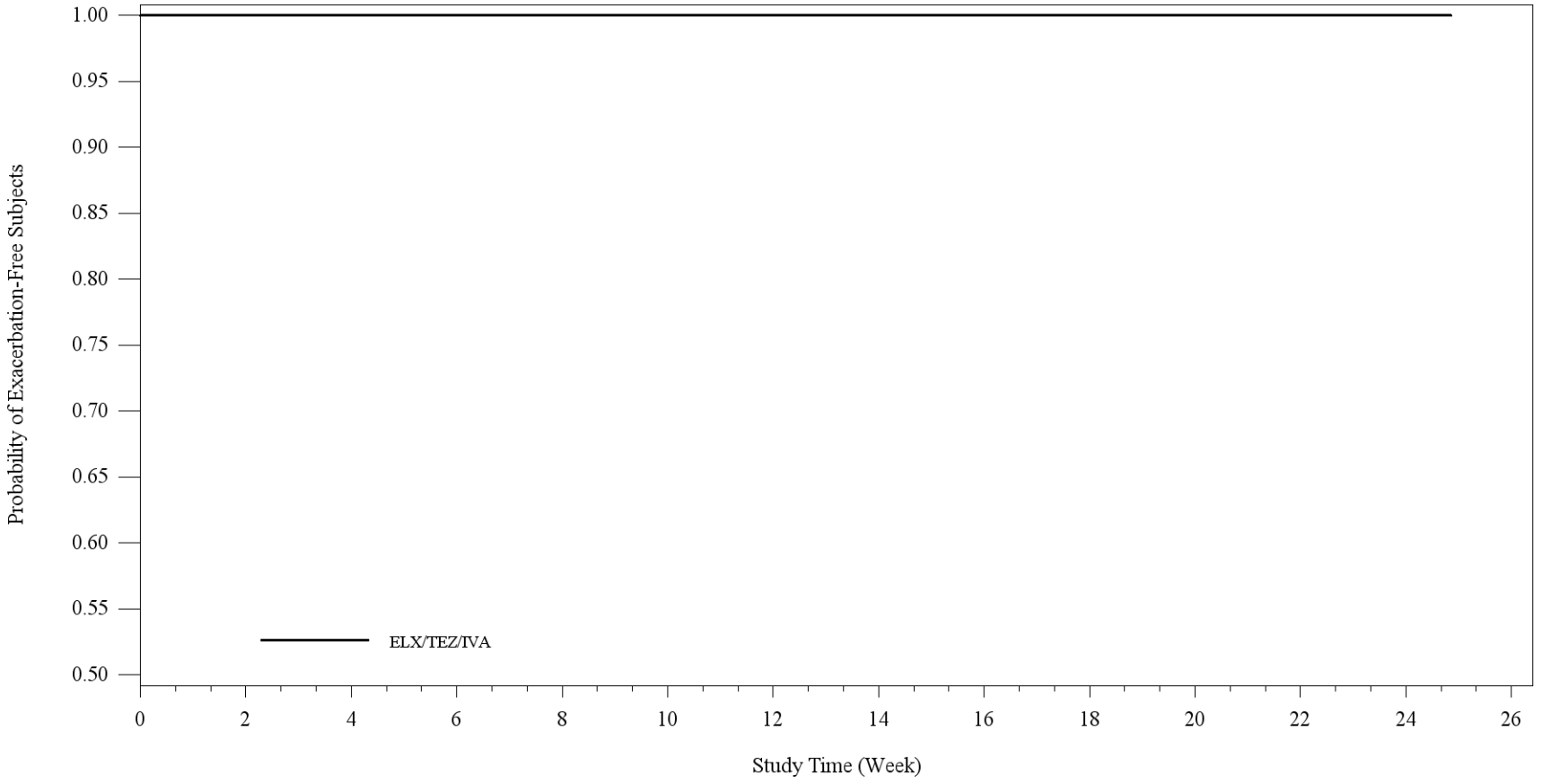
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- LS mean estimates are from MMRM model with visit as fixed effect and baseline CFQ-R Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.1.11.3
Plot of Absolute Change from Baseline in CFQ-R Domain Score (Parent's Version) at Each Visit up to Week 24 for F/F - 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 1.2.1.15.2
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

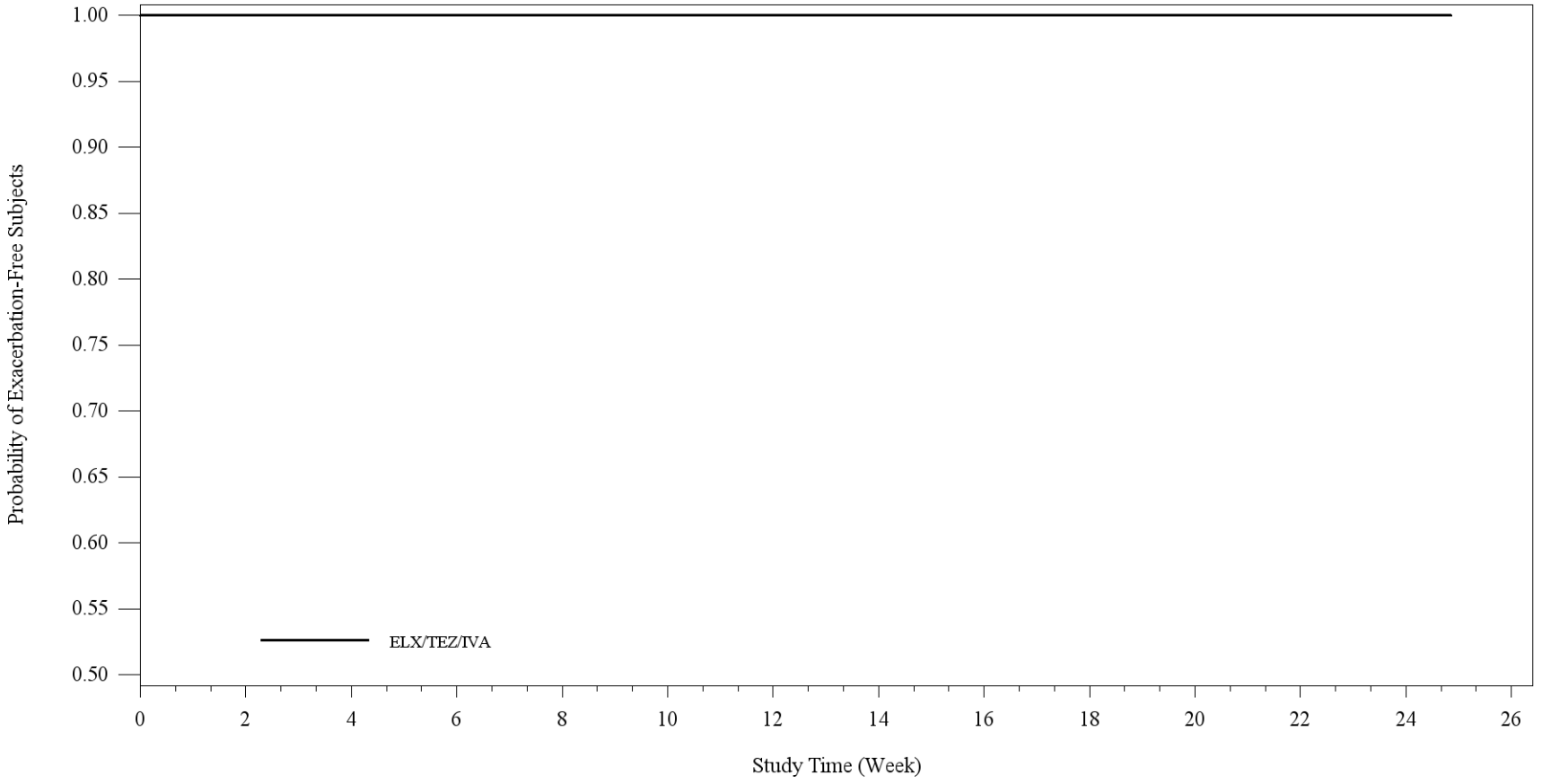


Number of Patients at Risk

ELX/TEZ/IVA	29	29	29	29	29	29	28

- 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 1.2.1.16.2
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

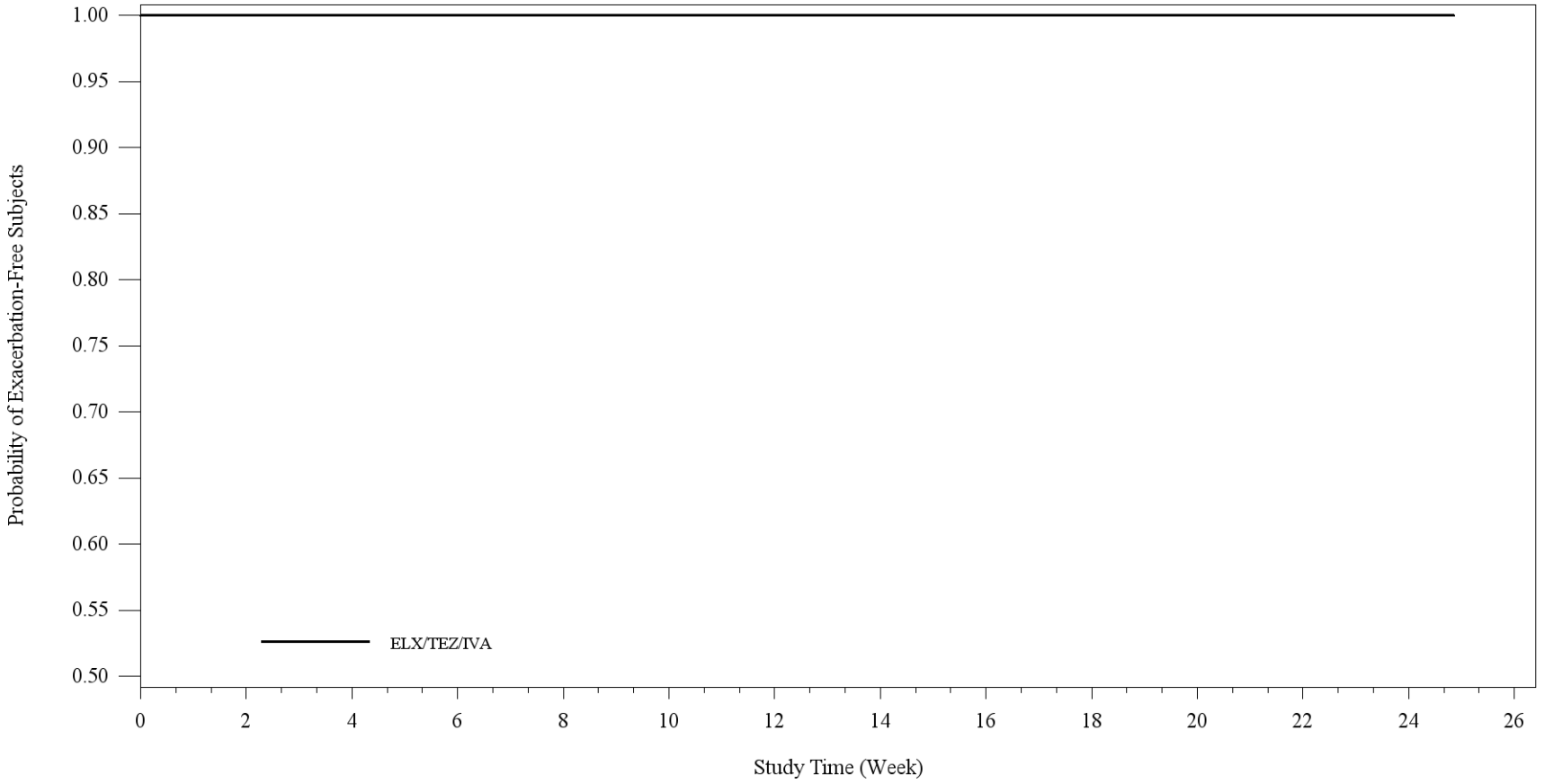


Number of Patients at Risk

ELX/TEZ/IVA	29	29	29	29	29	29	28

- 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 1.2.1.17.2
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period for F/F - Part B
Full Analysis Set

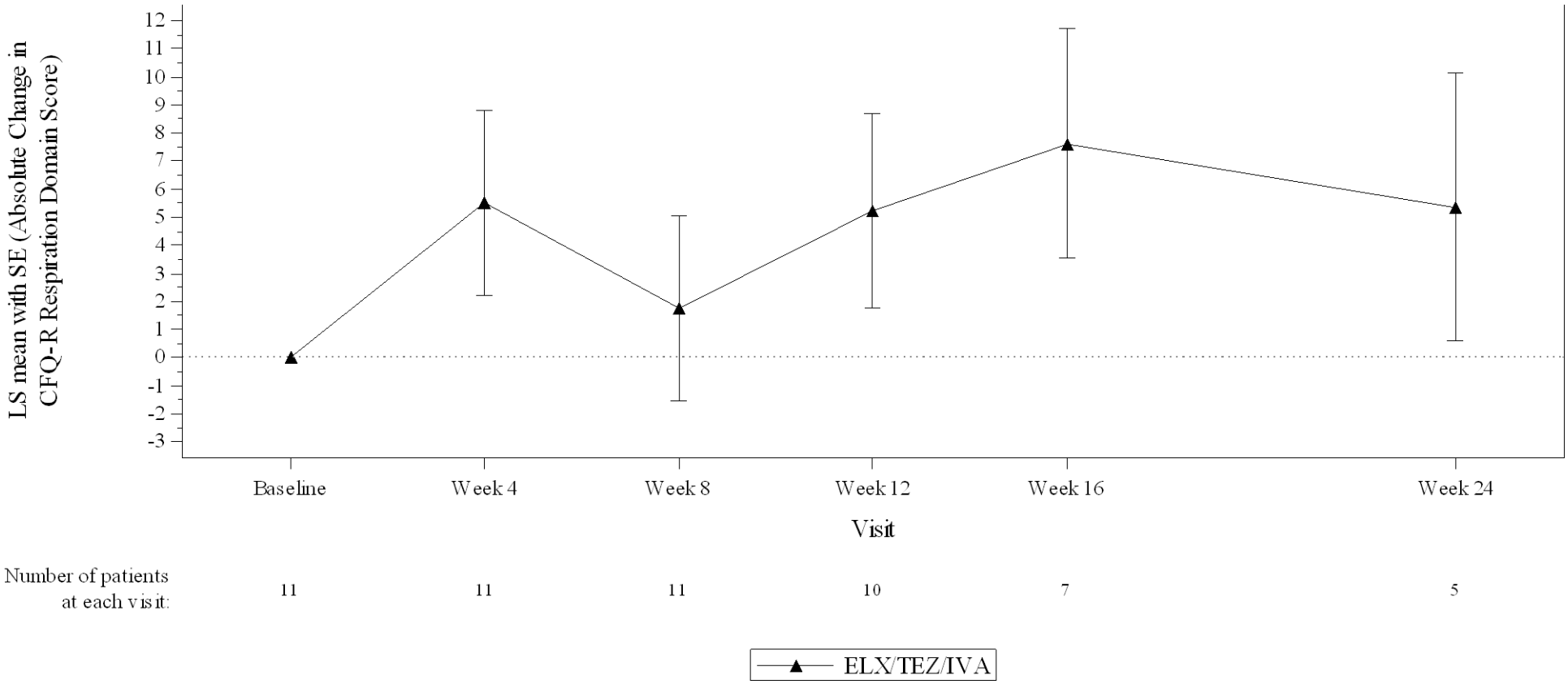


Number of Patients at Risk

ELX/TEZ/IVA	29	29	29	29	29	29	28

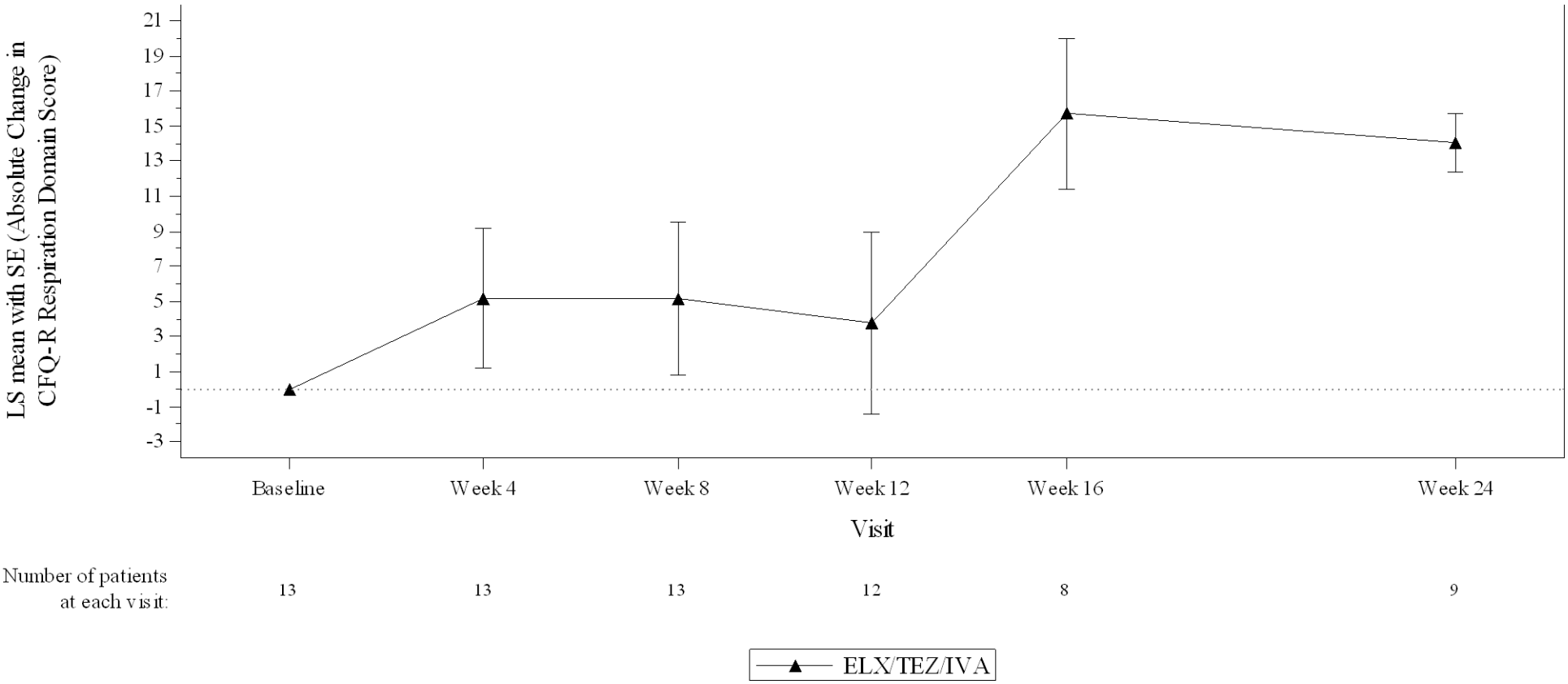
- Pulmonary exacerbation (PEx): new or change in antibiotic therapy (IV, inhaled, or oral) for ≥4 sinopulmonary signs/symptoms.
- The PEx analysis period will include the time from the first dose date of study drug until the last efficacy assessment, which may be collected up to the Week 24 Visit or 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



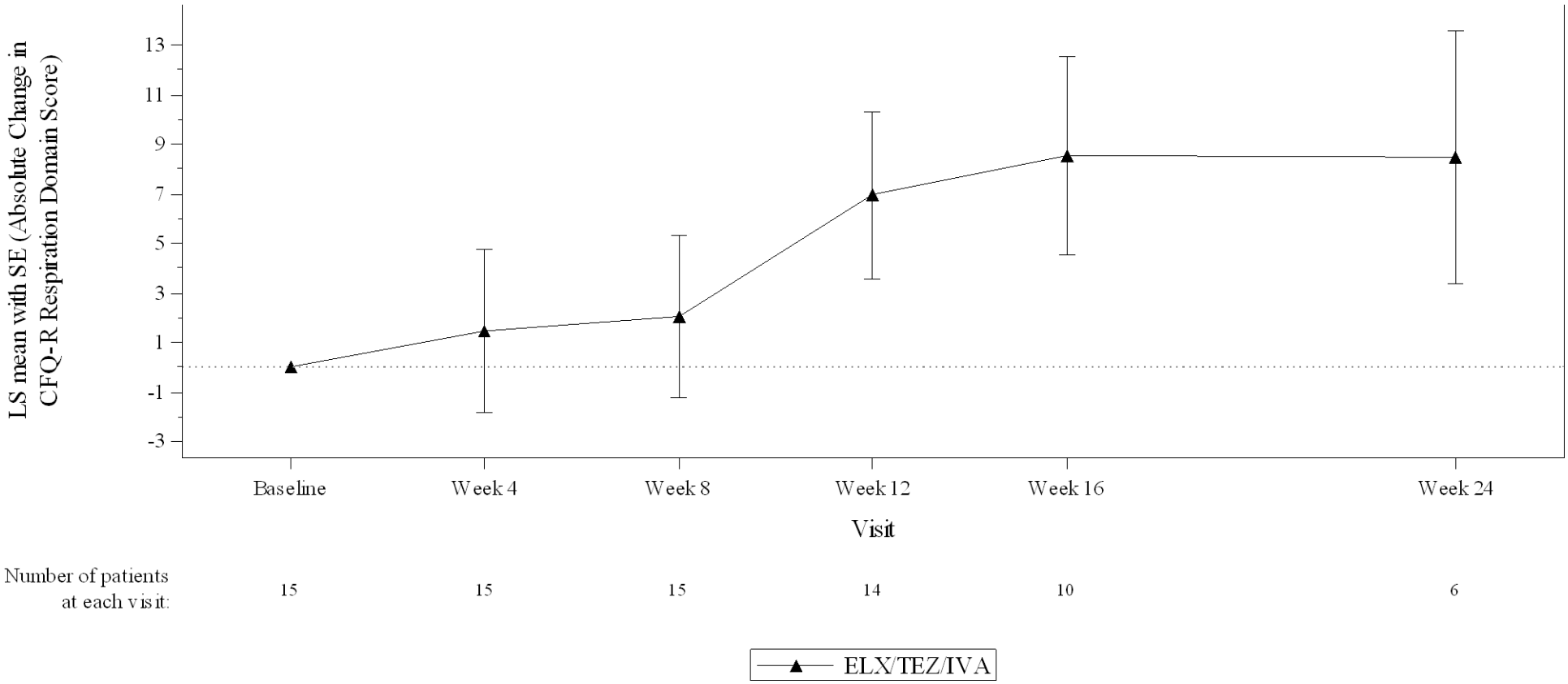
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



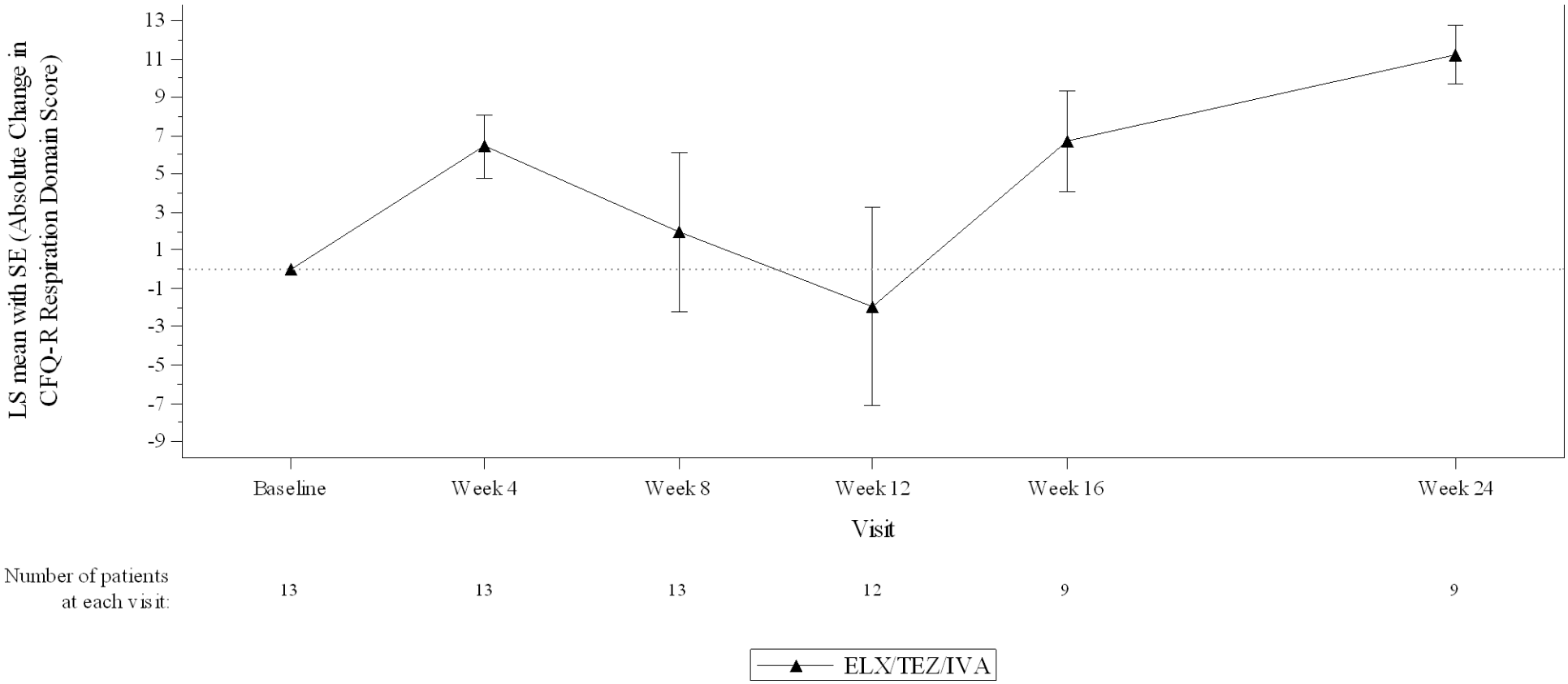
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at Baseline <30kg



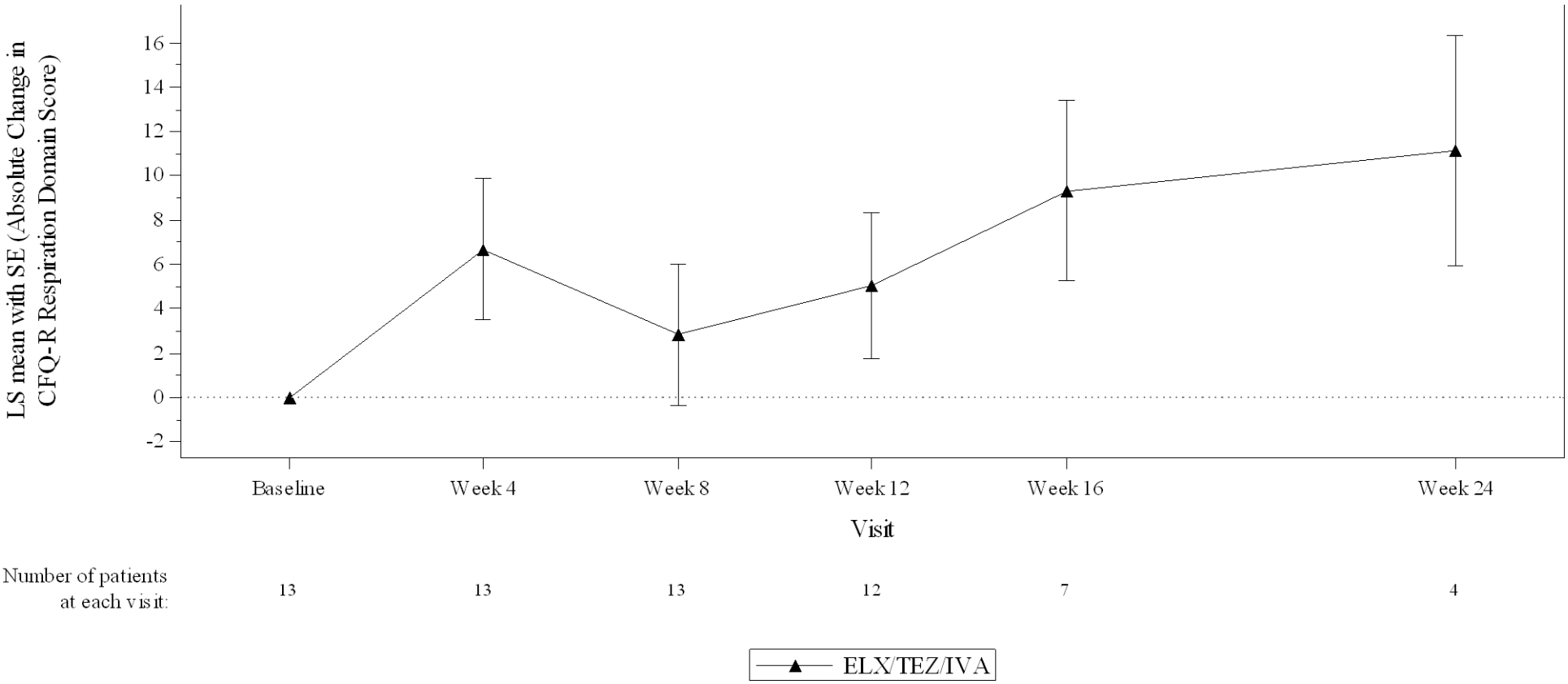
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at Baseline ≥30kg



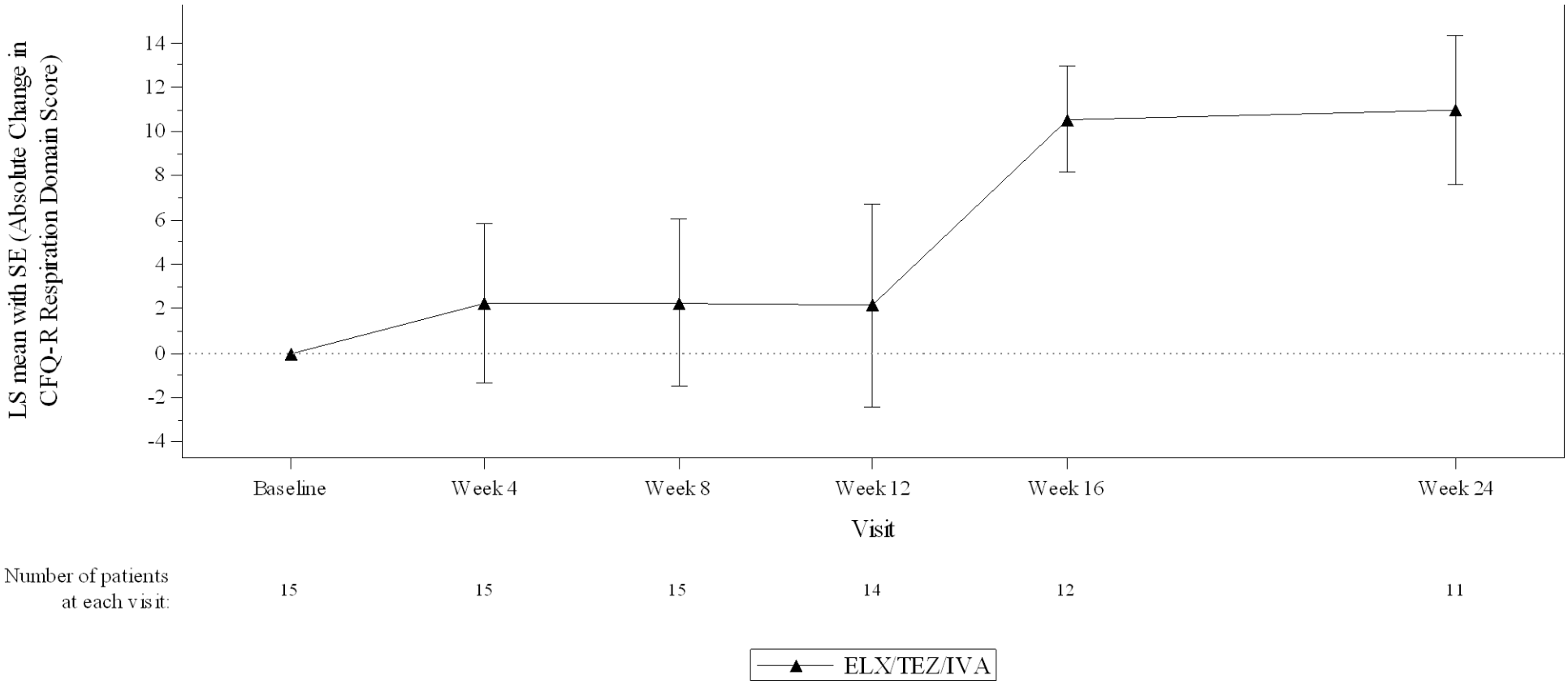
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



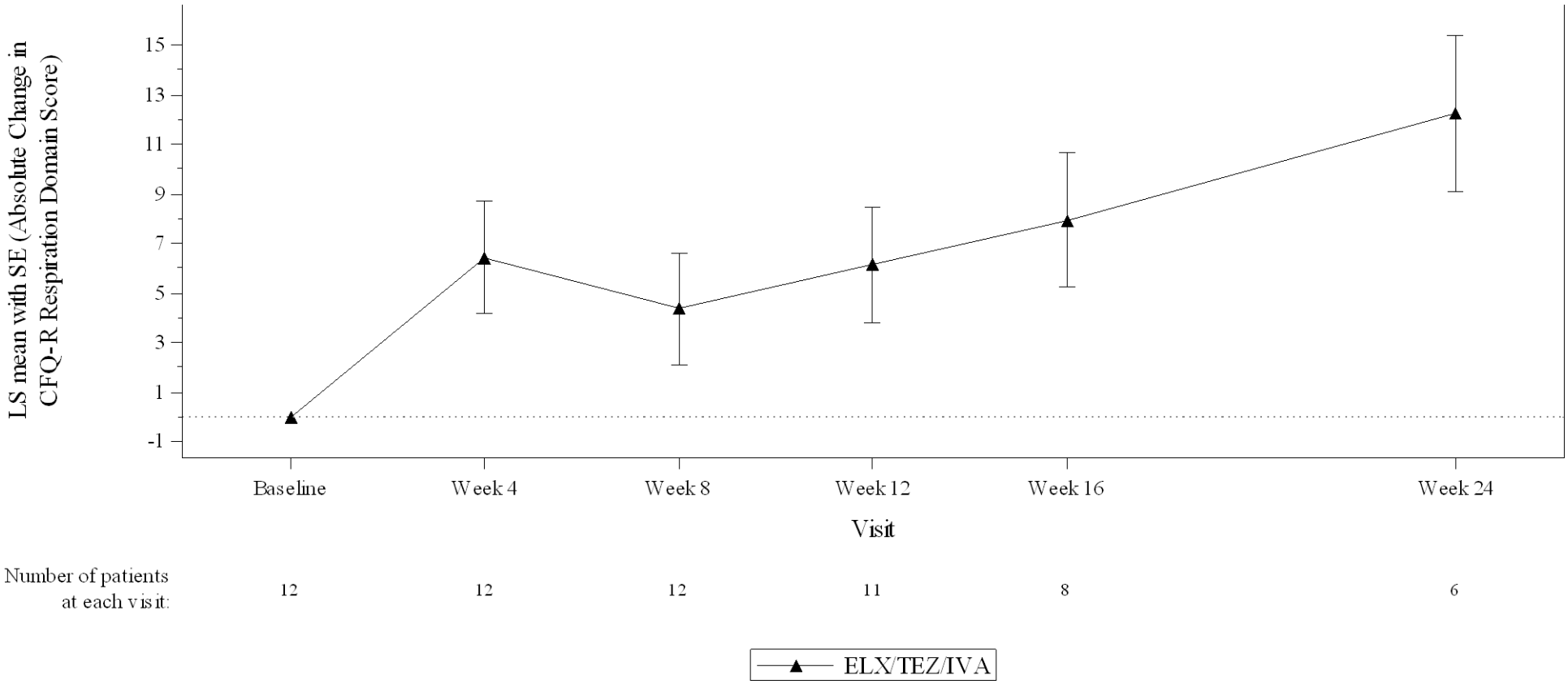
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



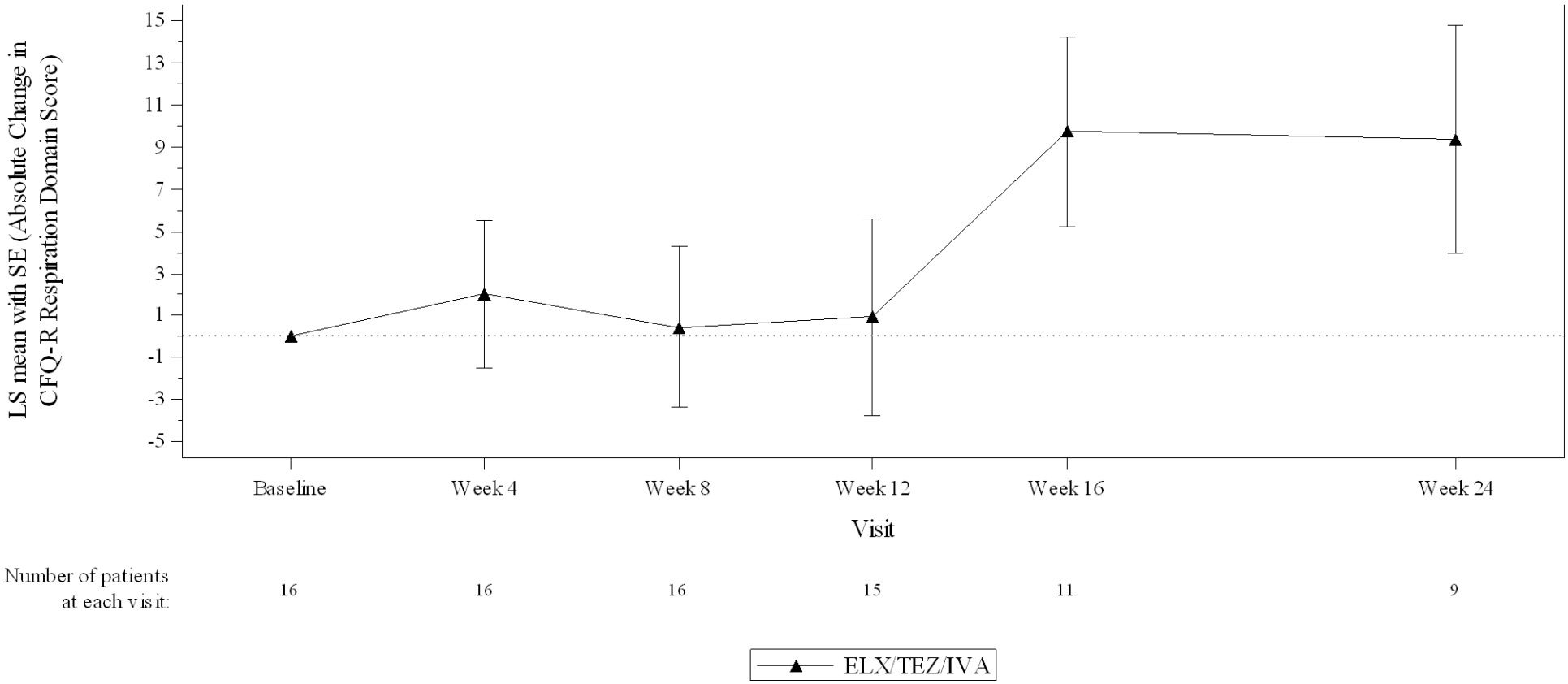
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

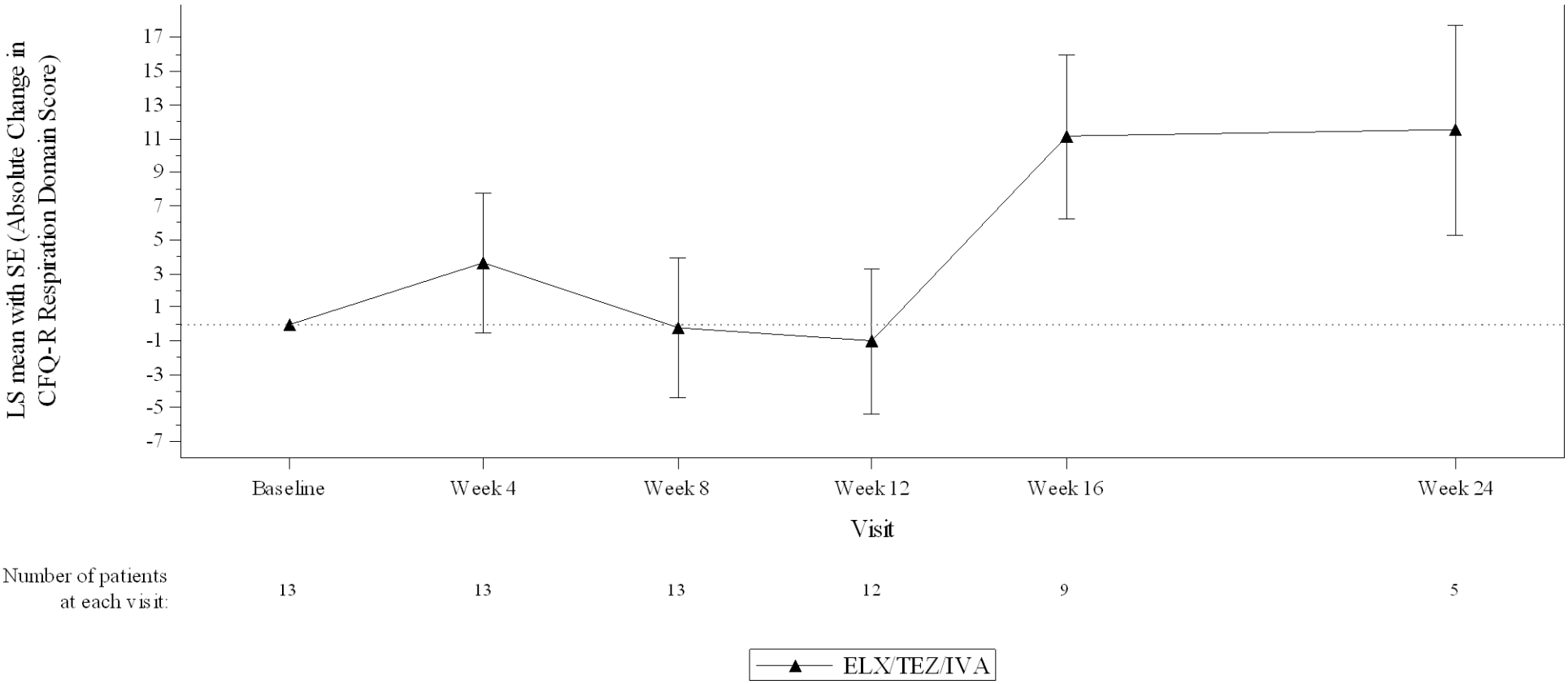
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

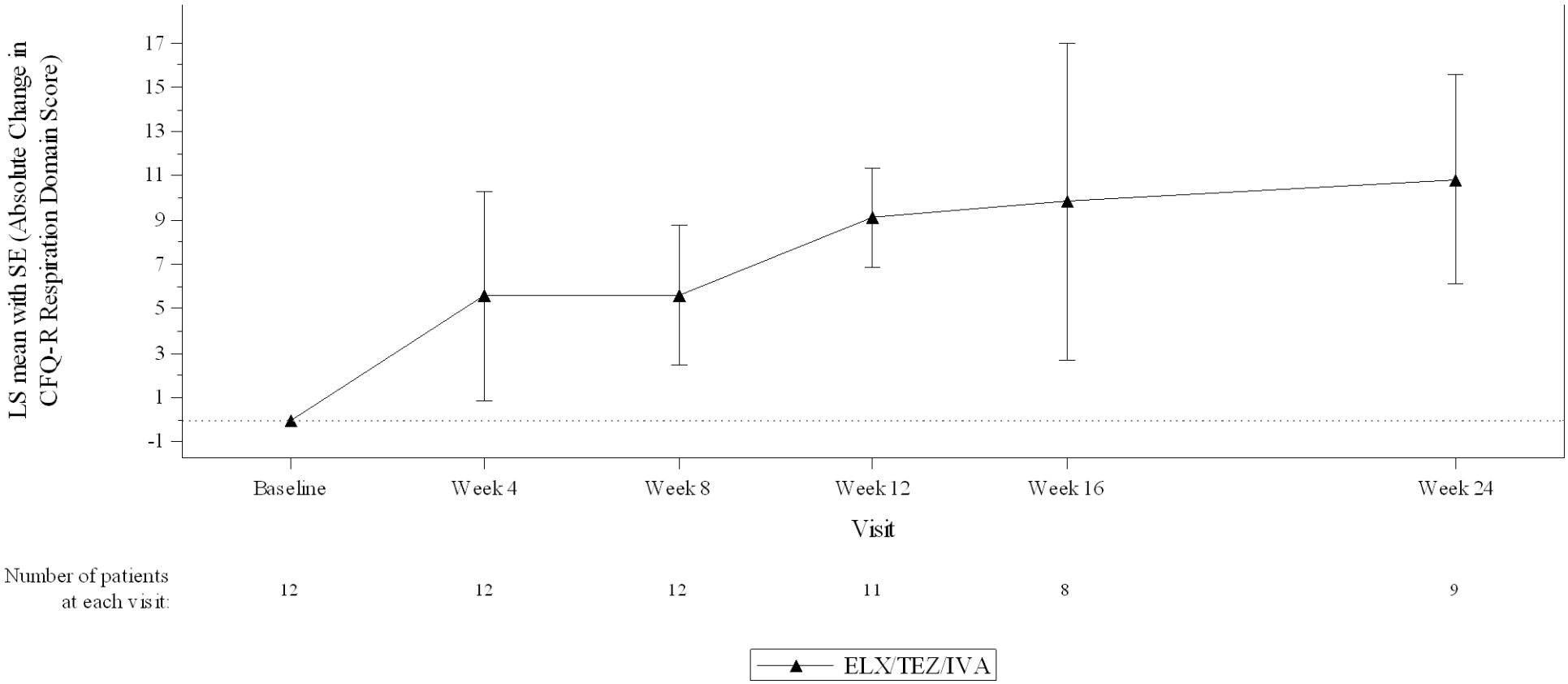
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI2.5 at baseline <10



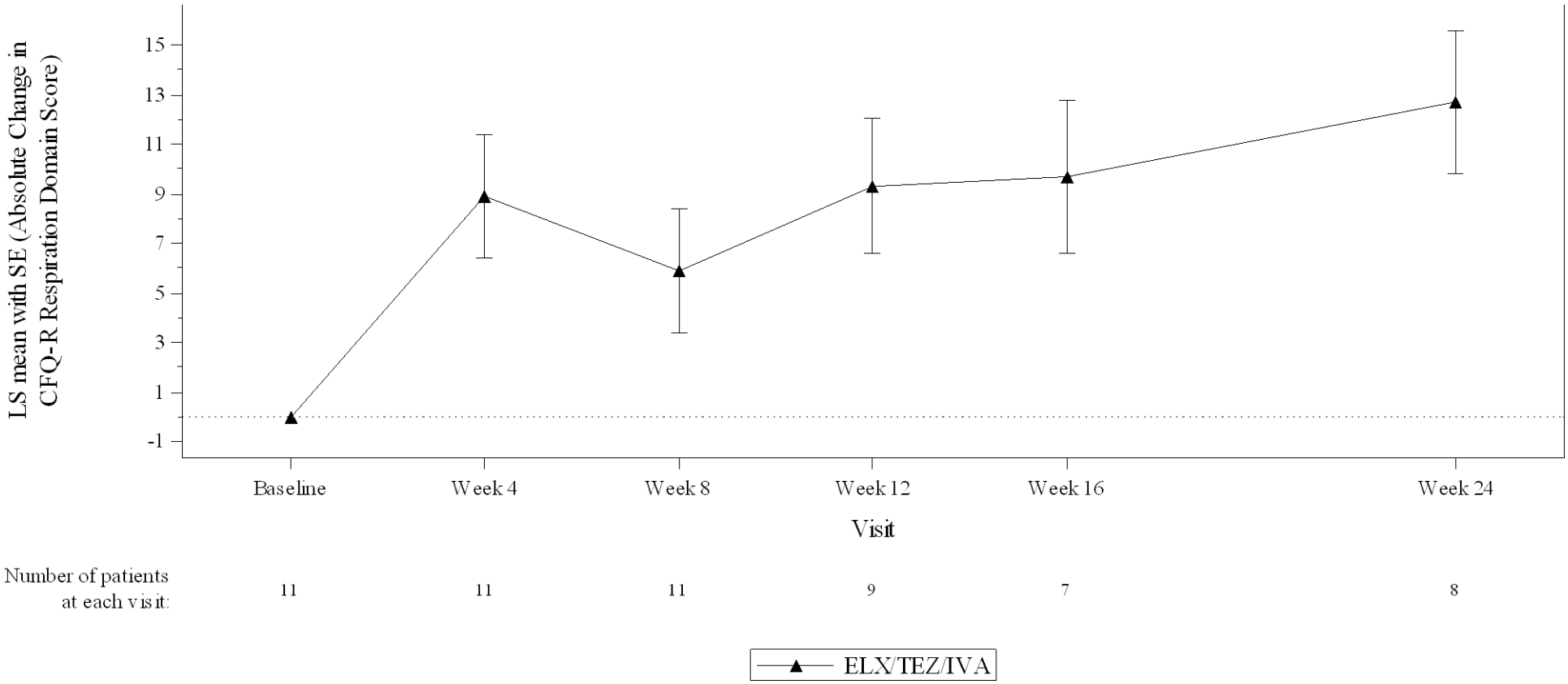
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI2.5 at baseline ≥10



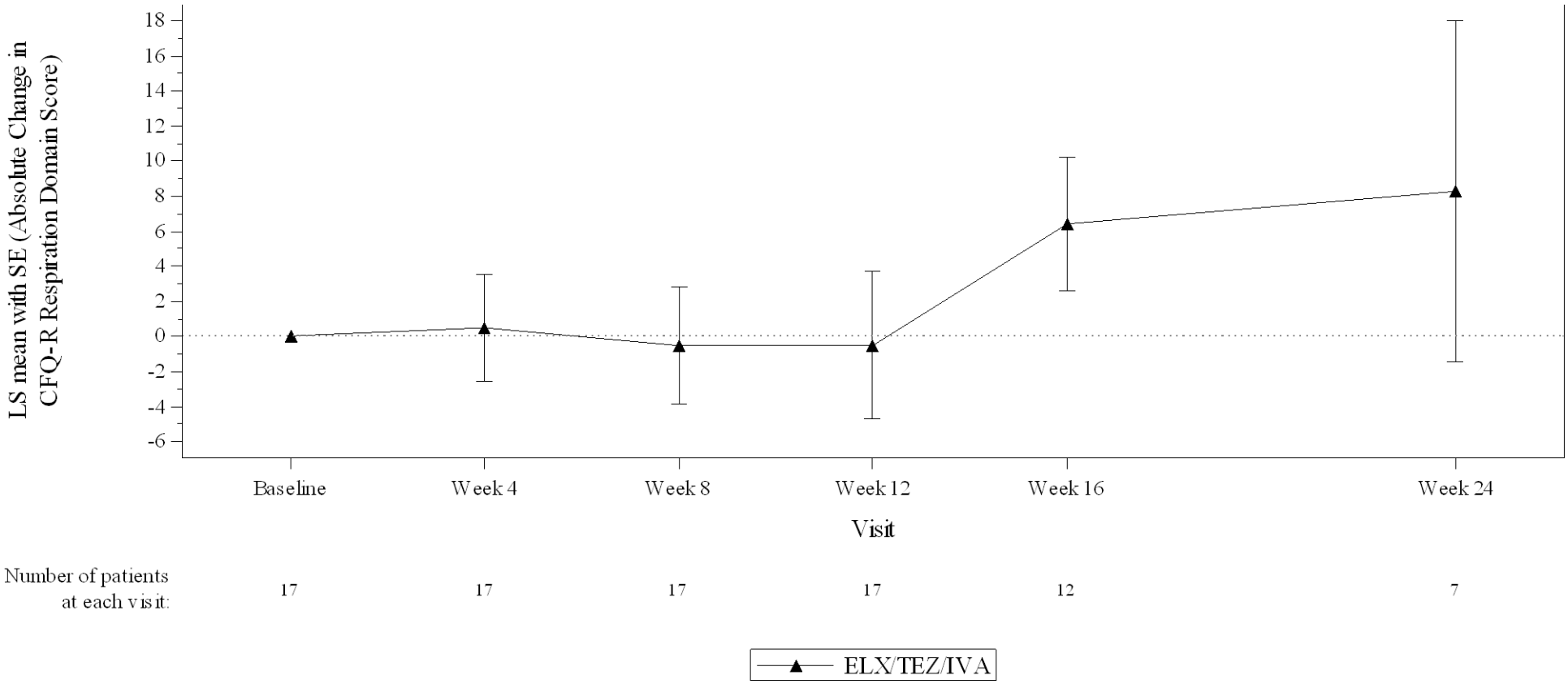
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



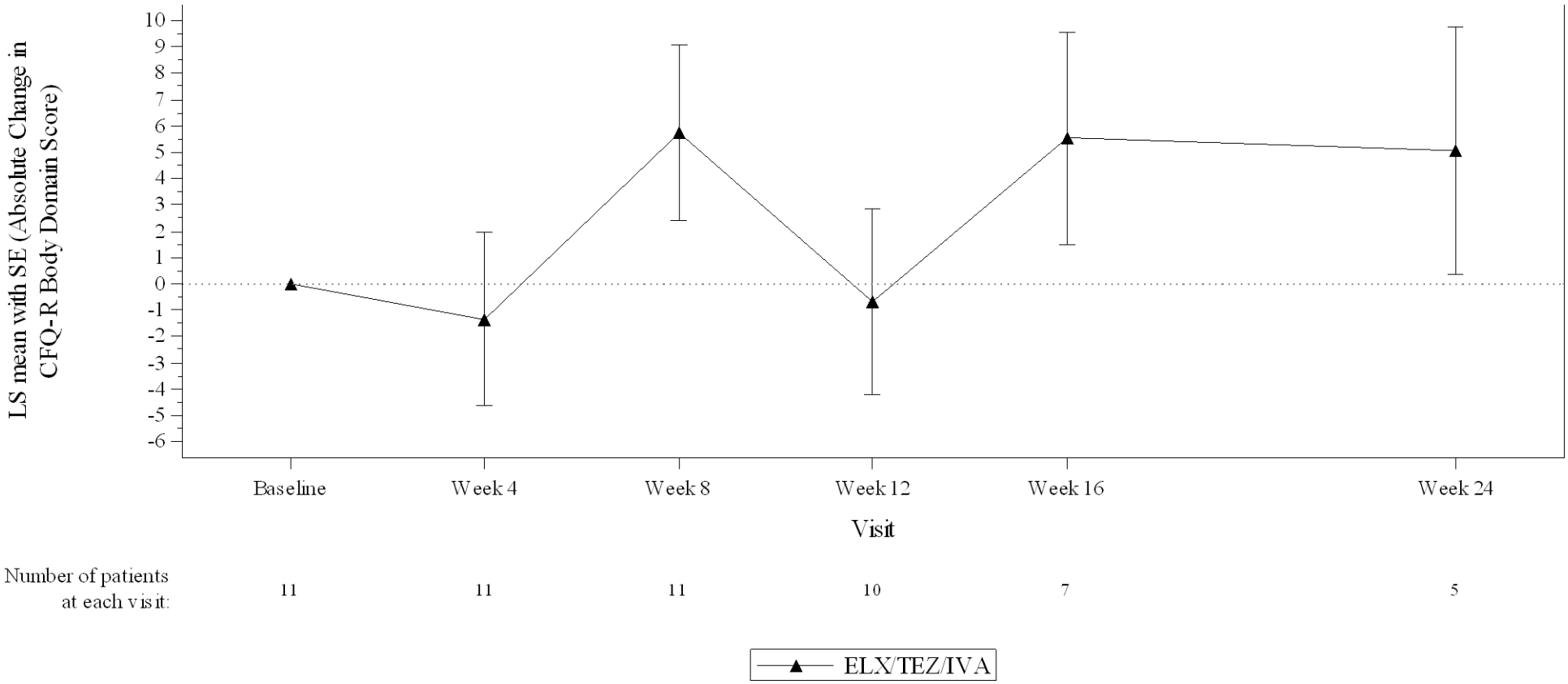
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



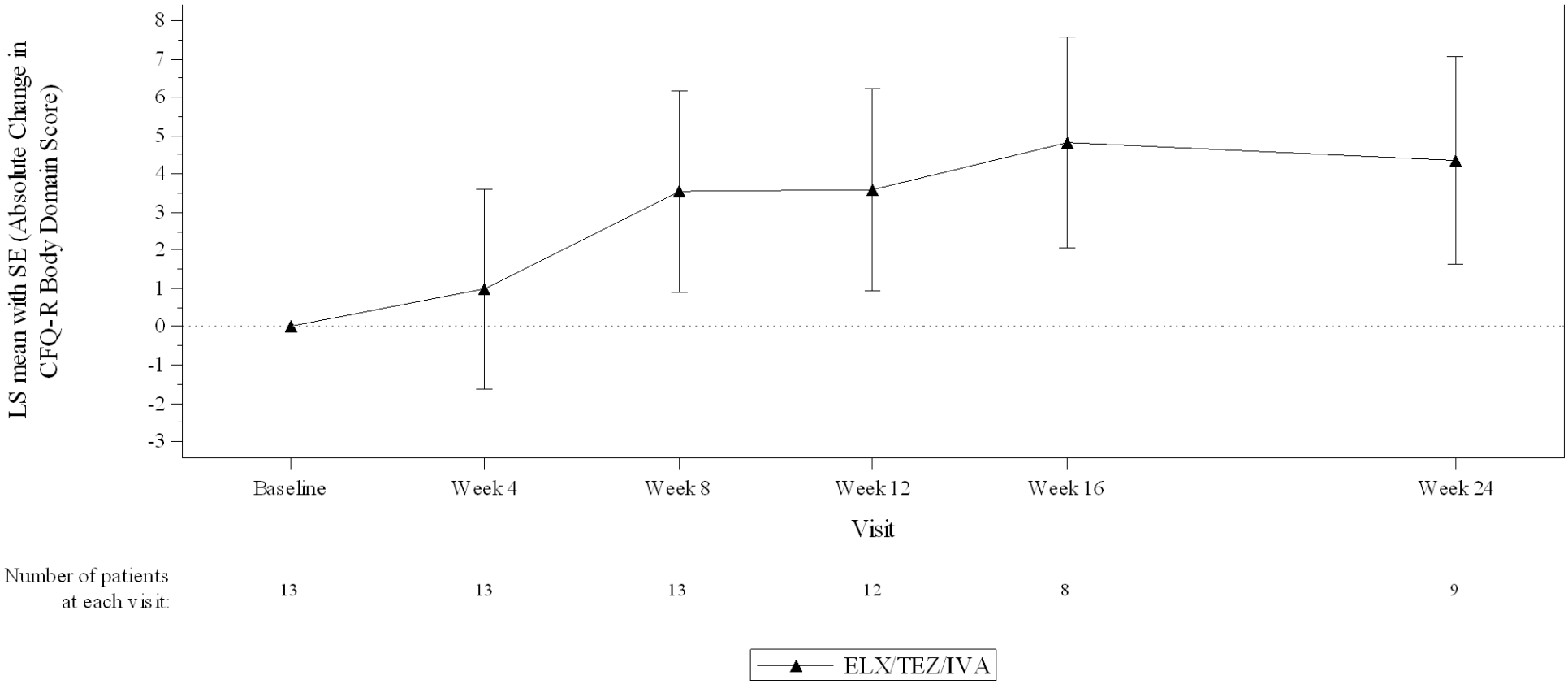
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



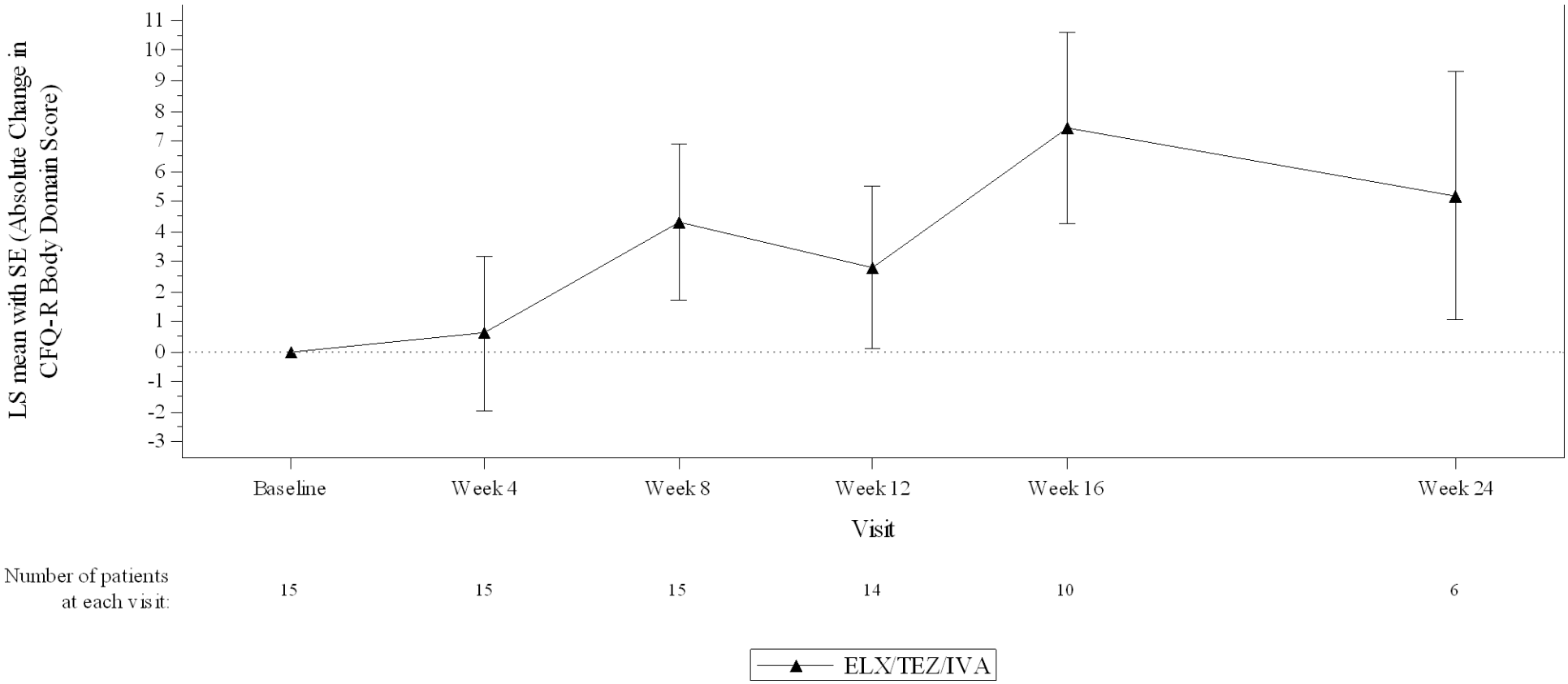
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



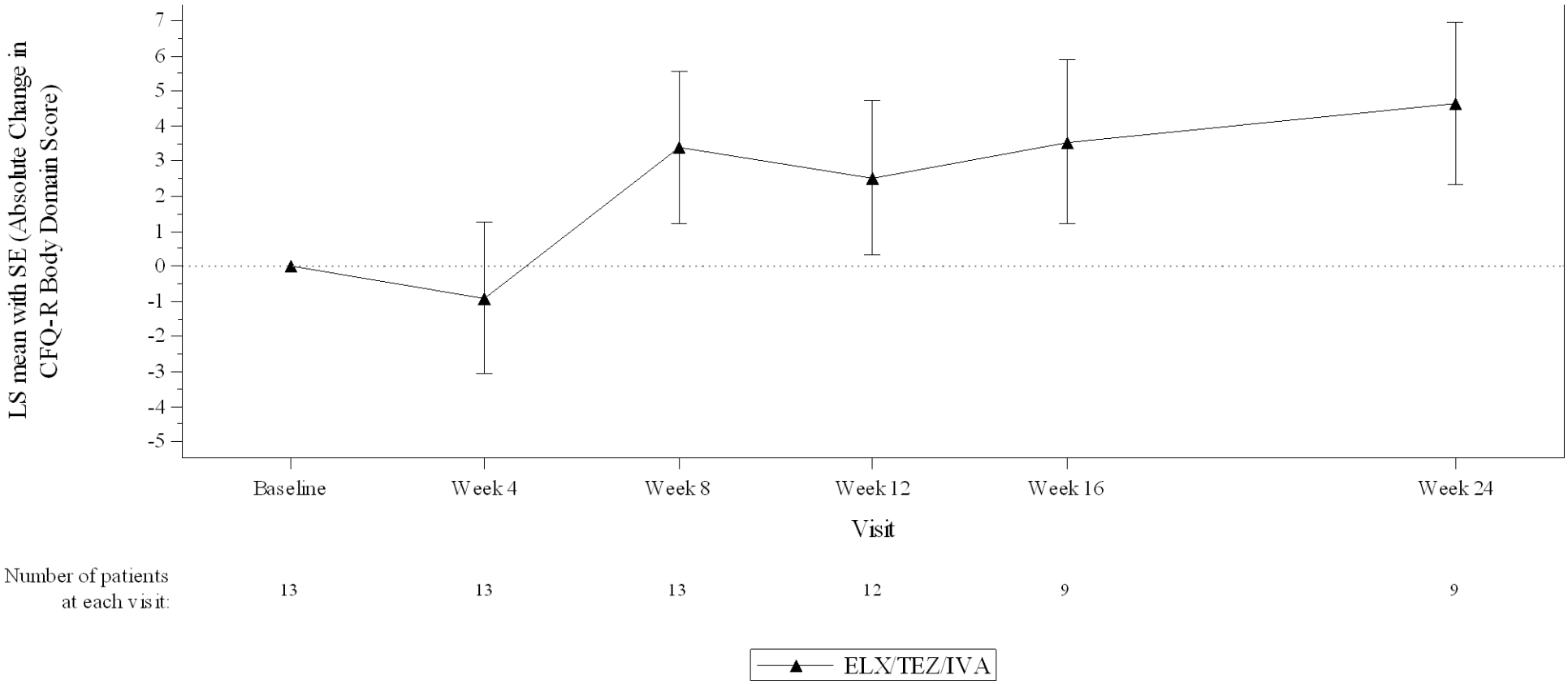
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline <30kg



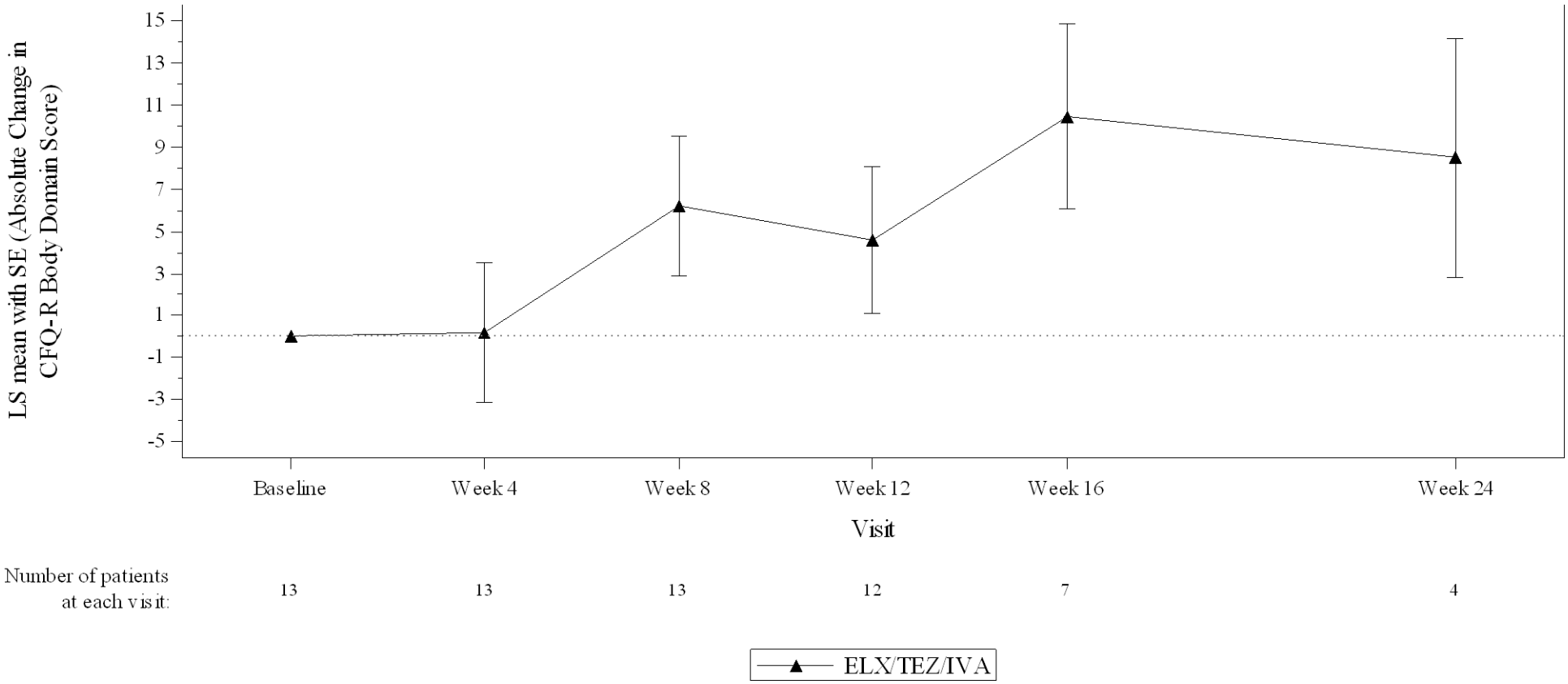
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline ≥30kg



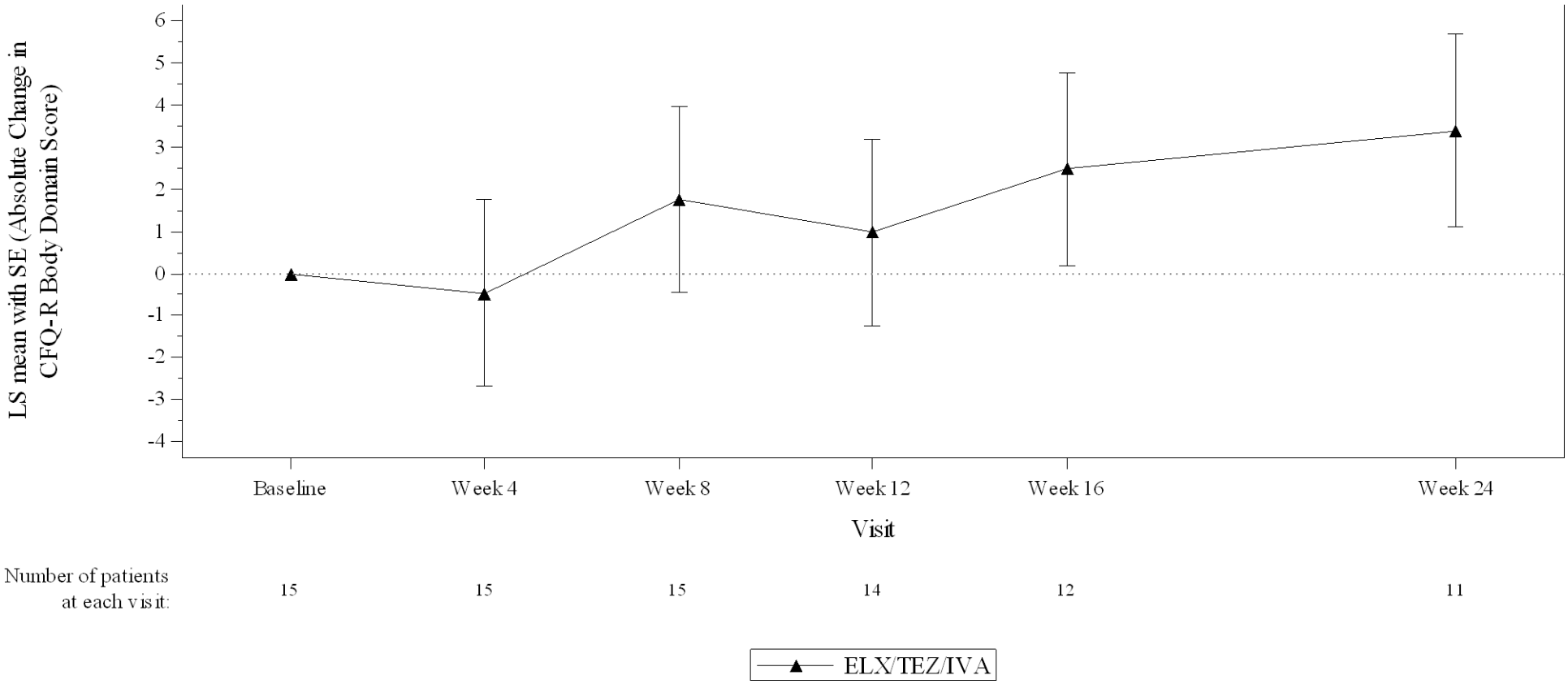
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



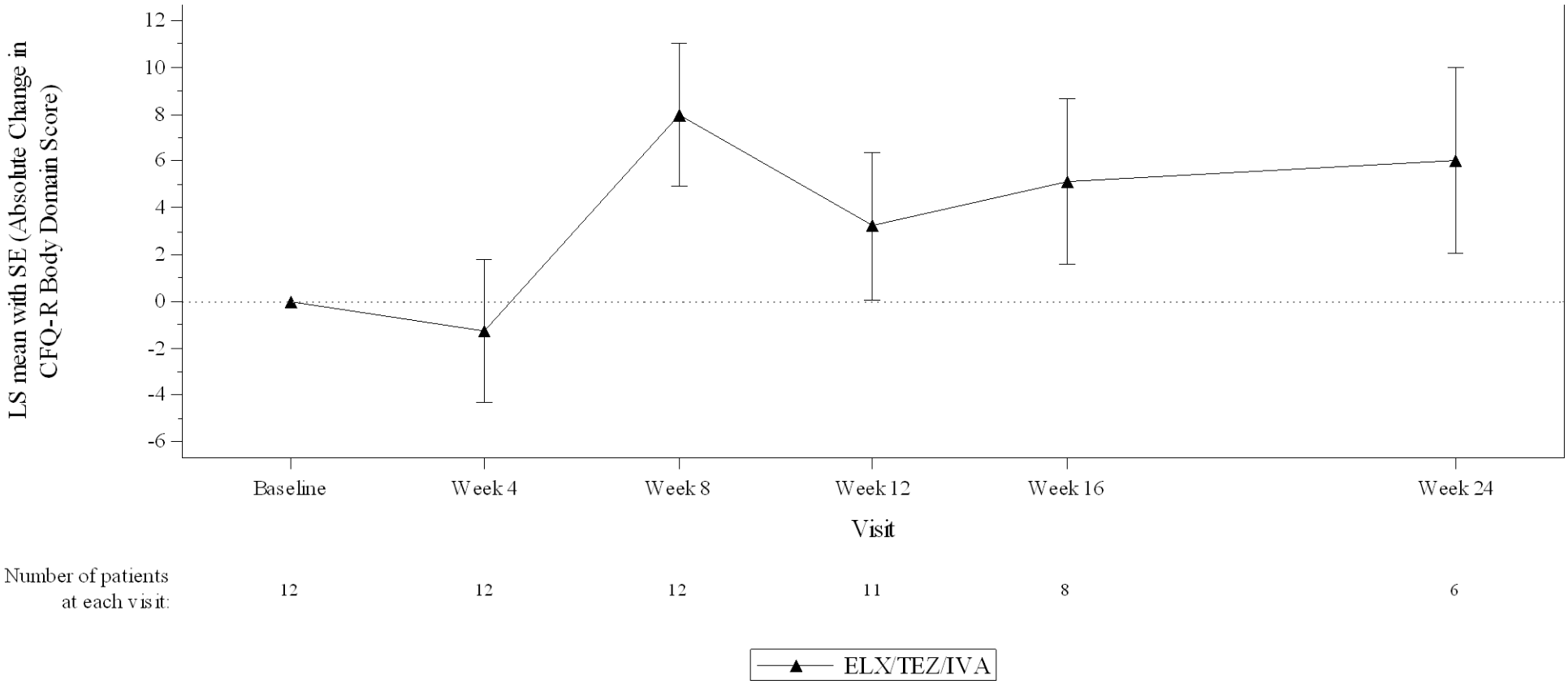
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



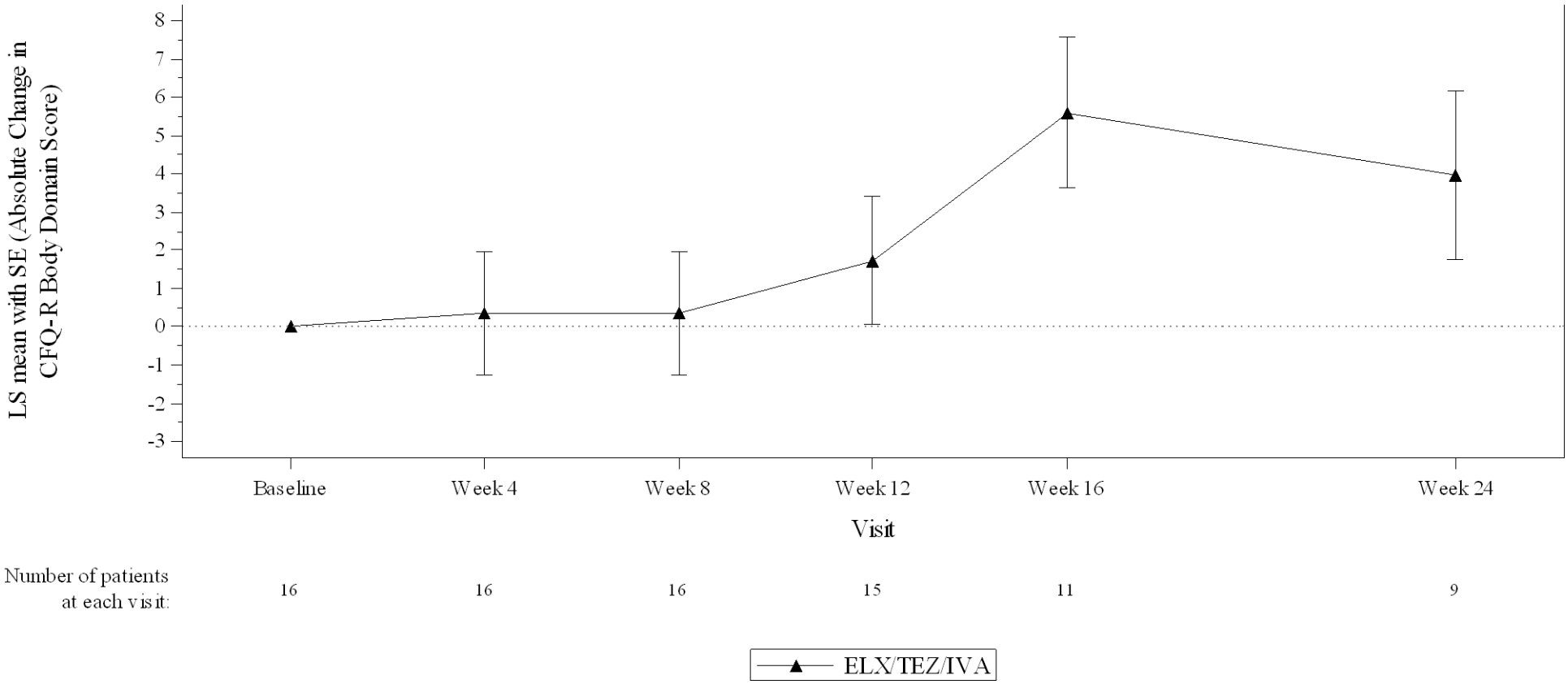
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

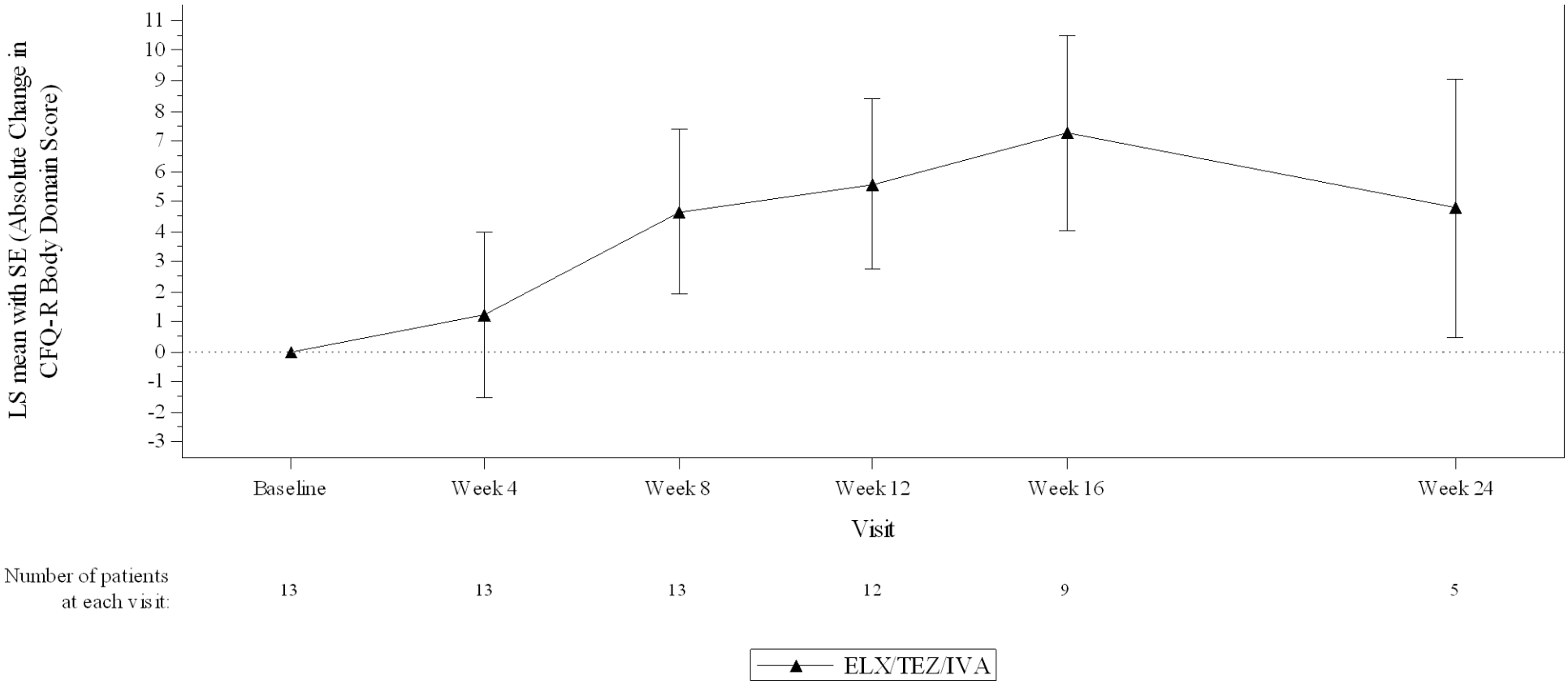
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

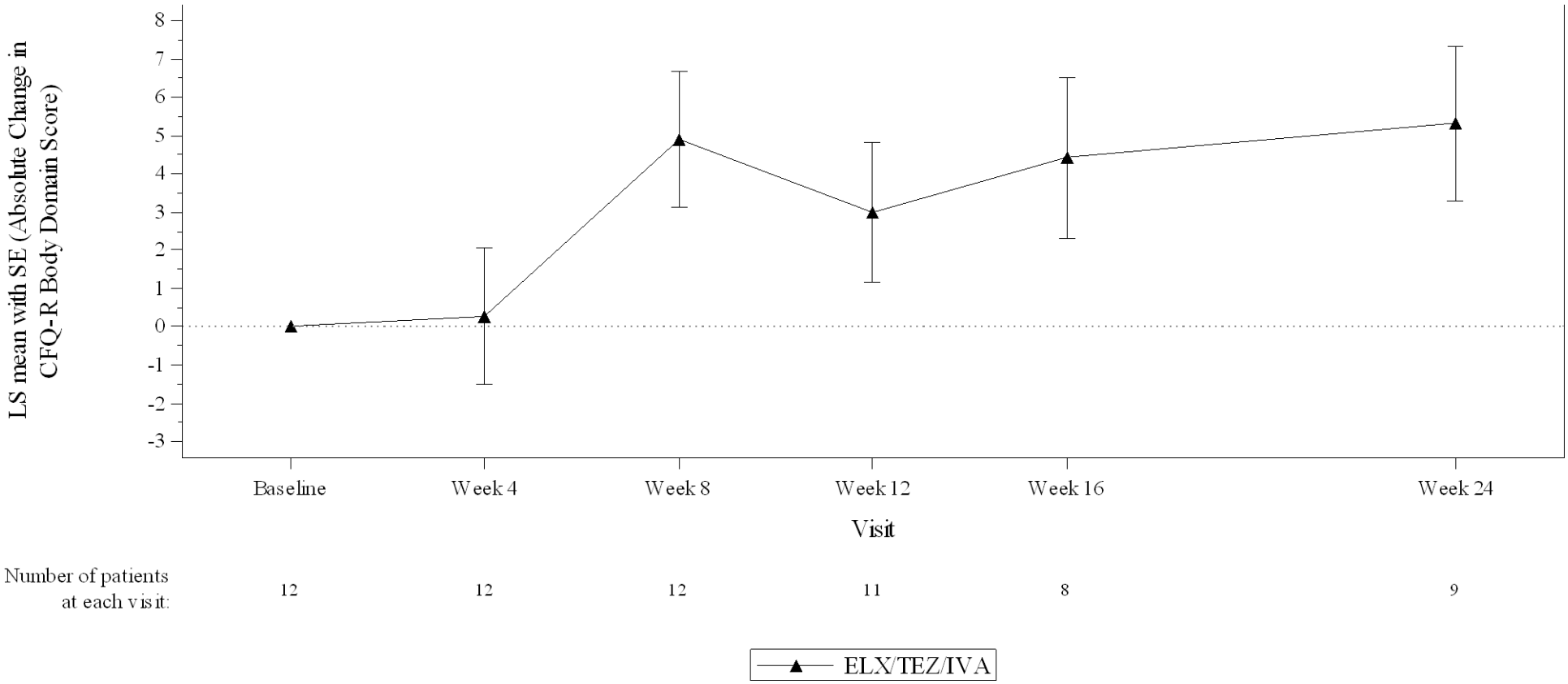
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI2.5 at baseline <10



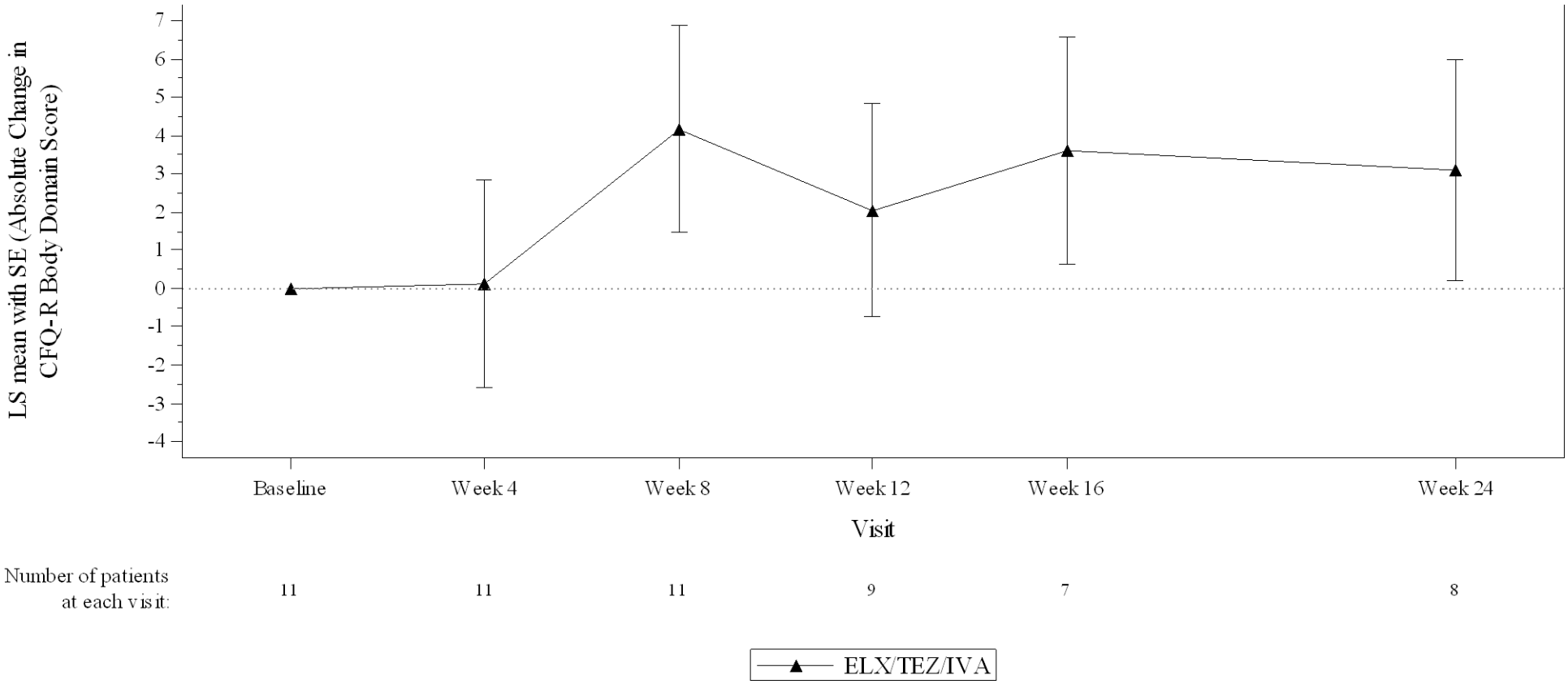
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI2.5 at baseline ≥10



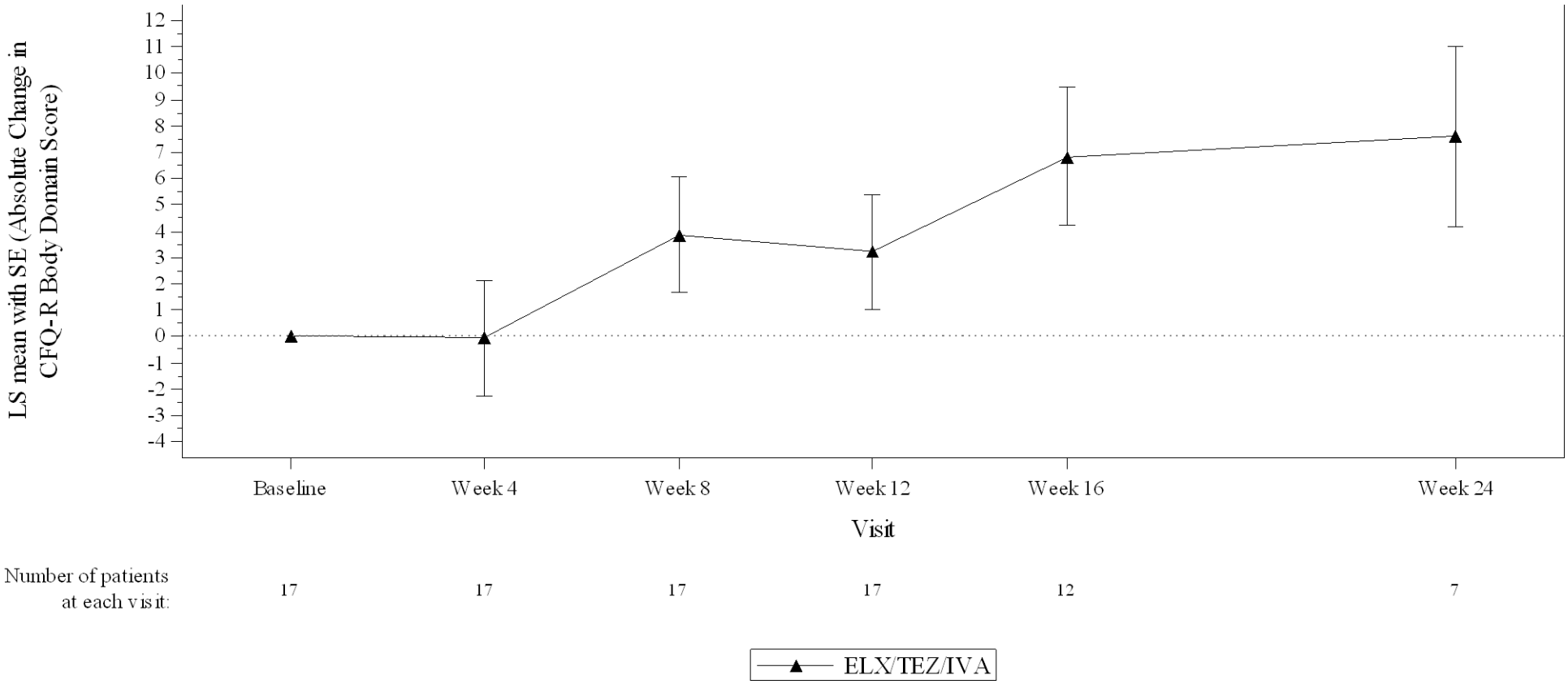
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



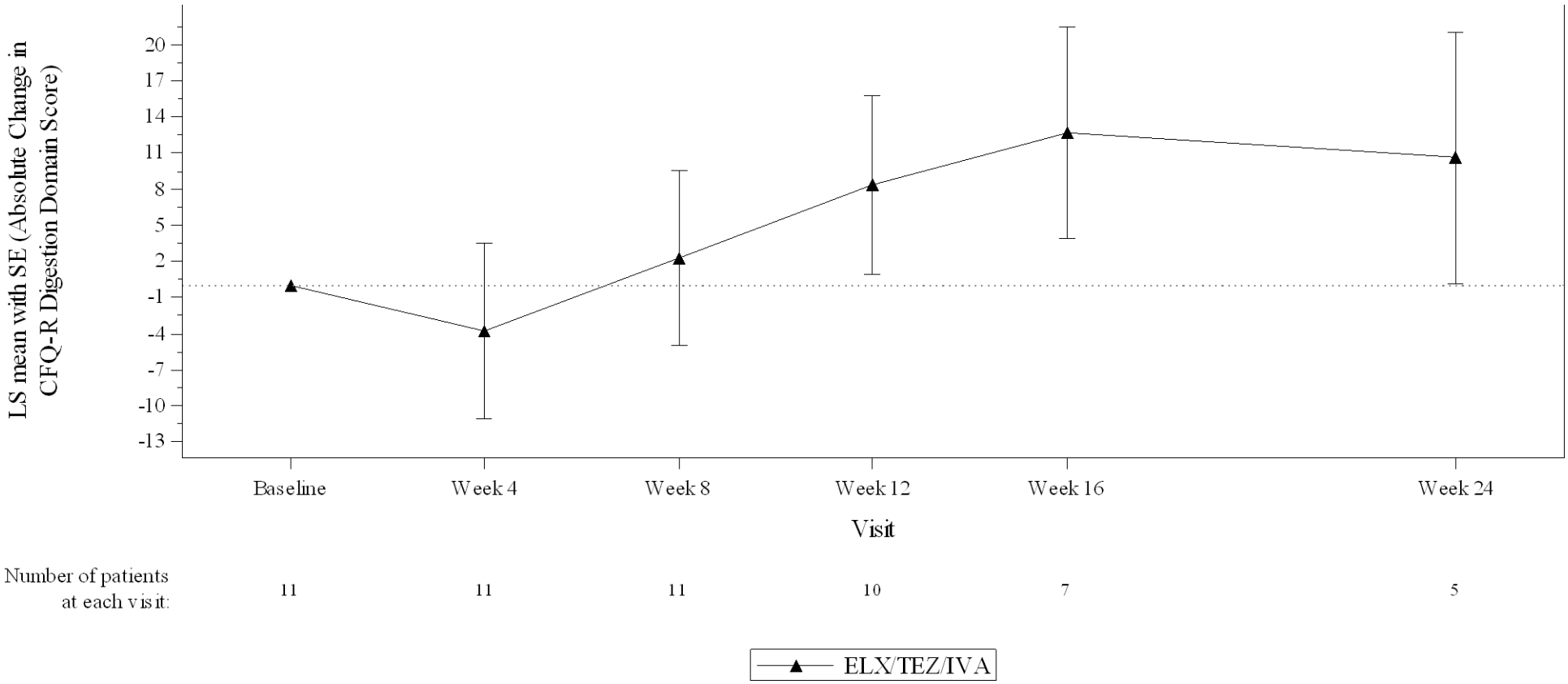
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



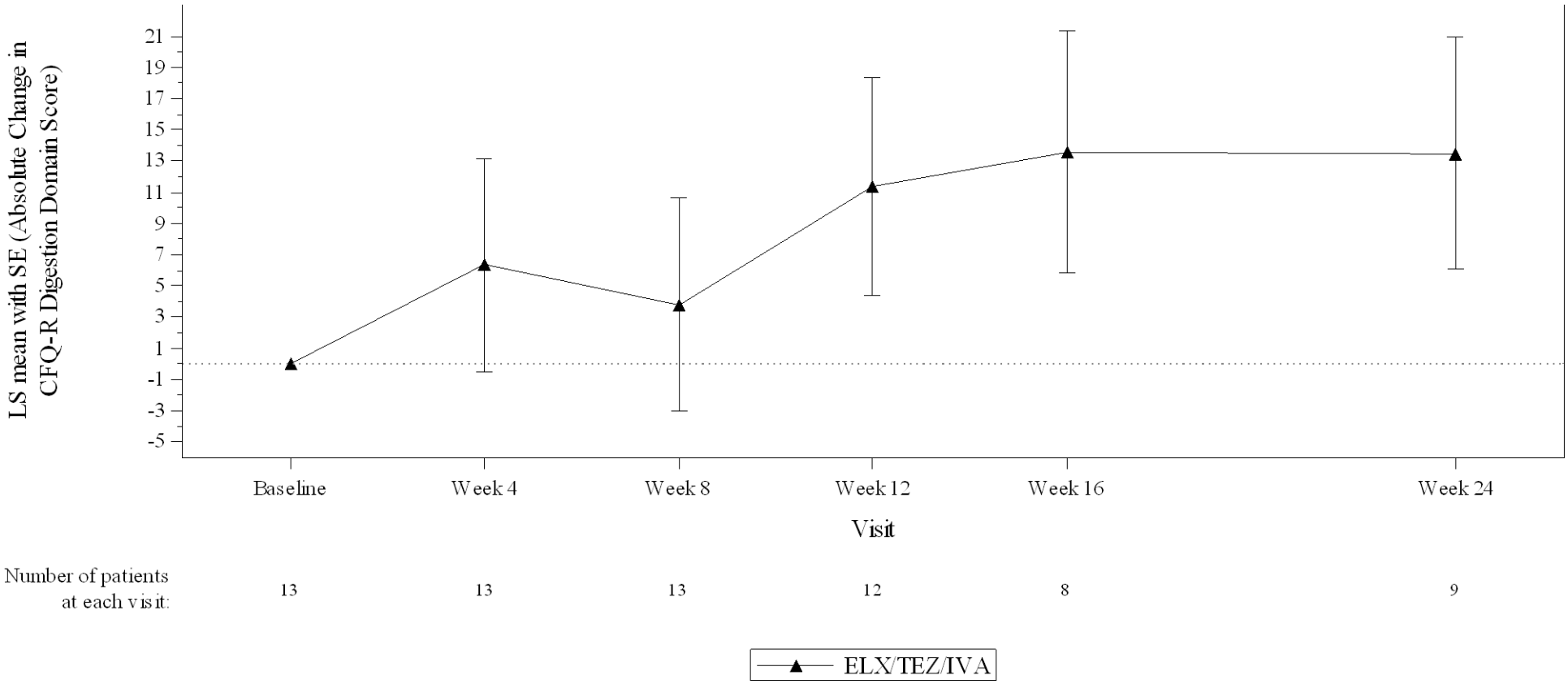
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



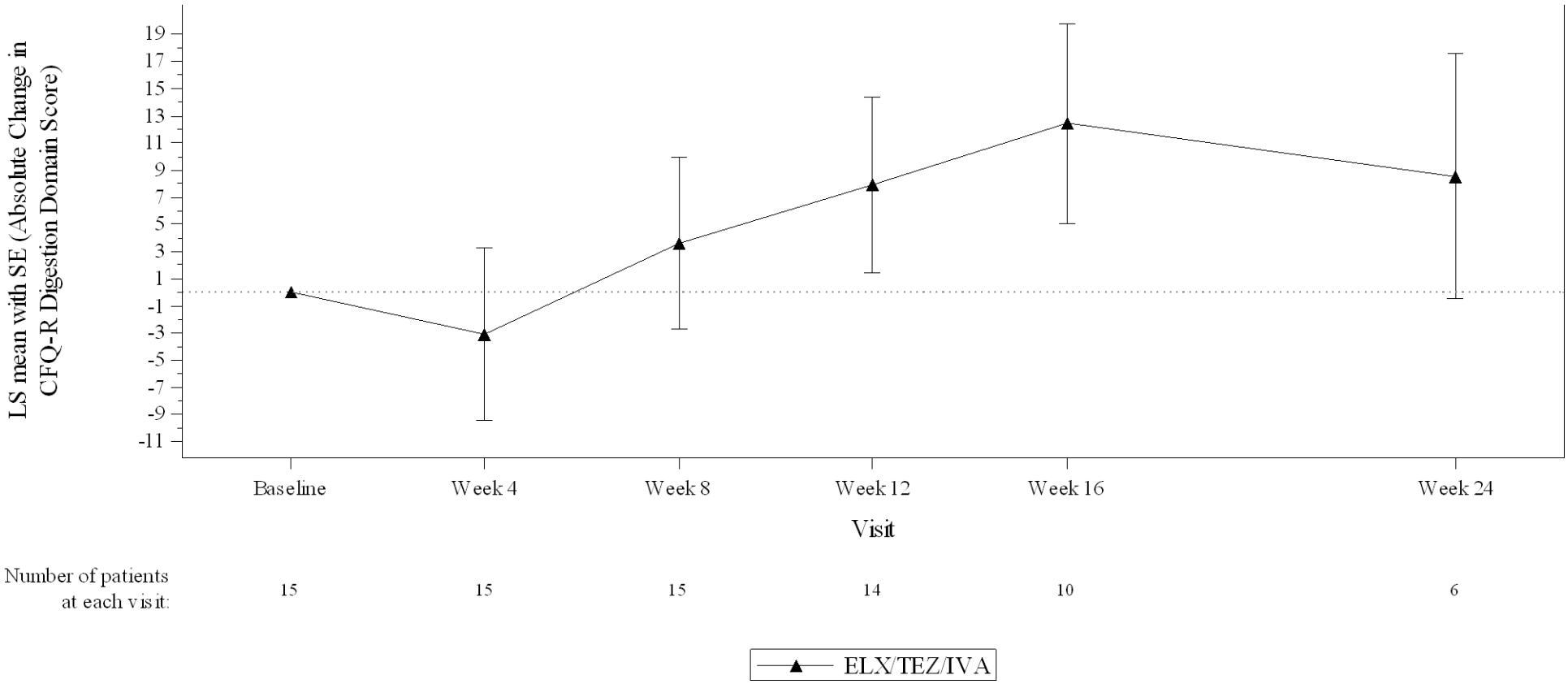
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



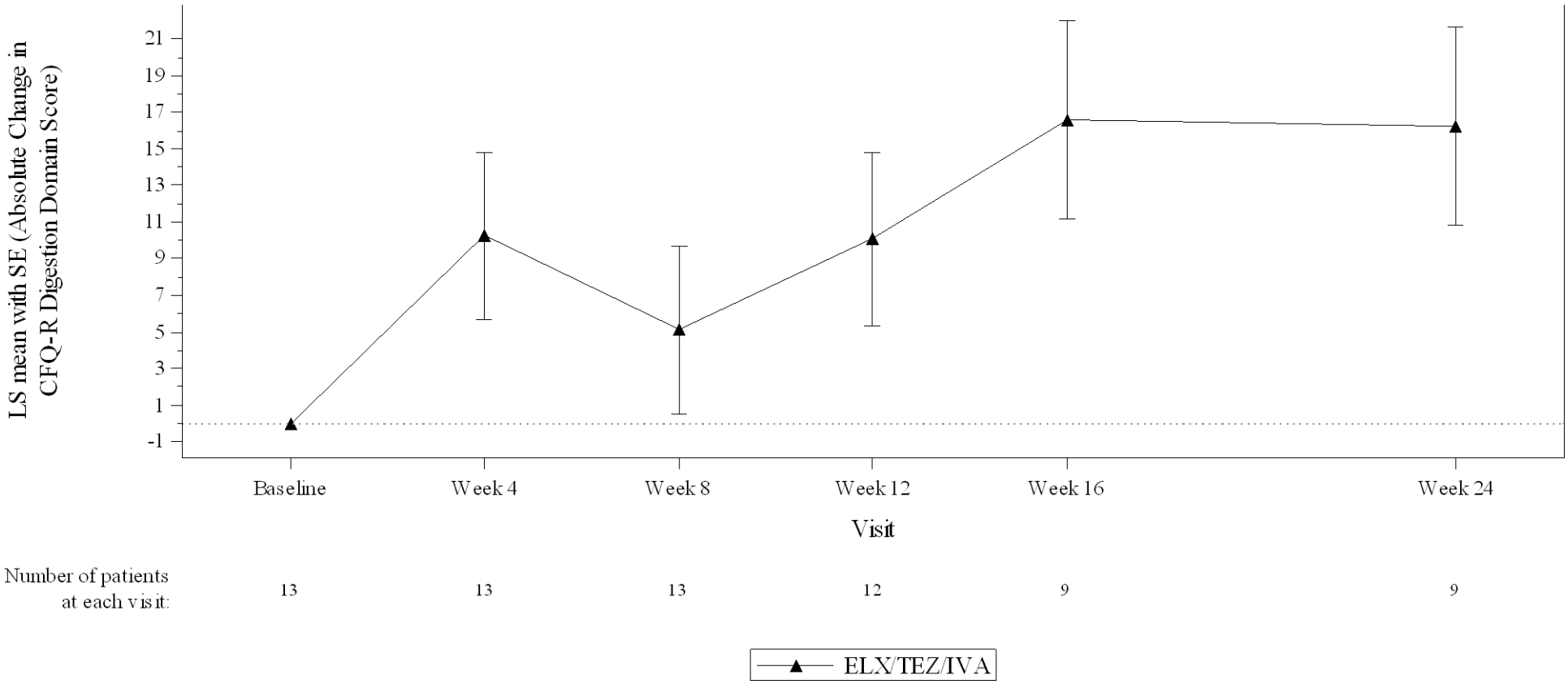
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at Baseline <30kg



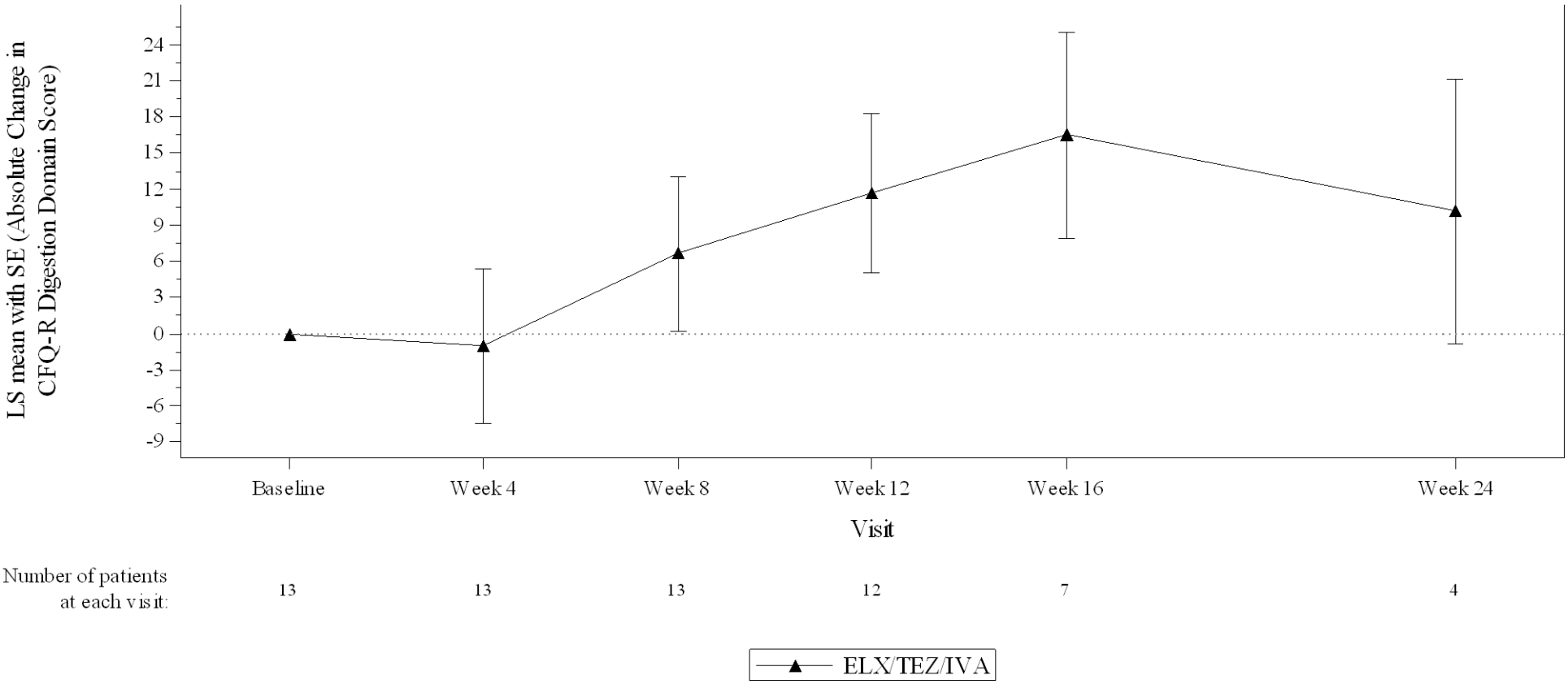
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at Baseline ≥30kg



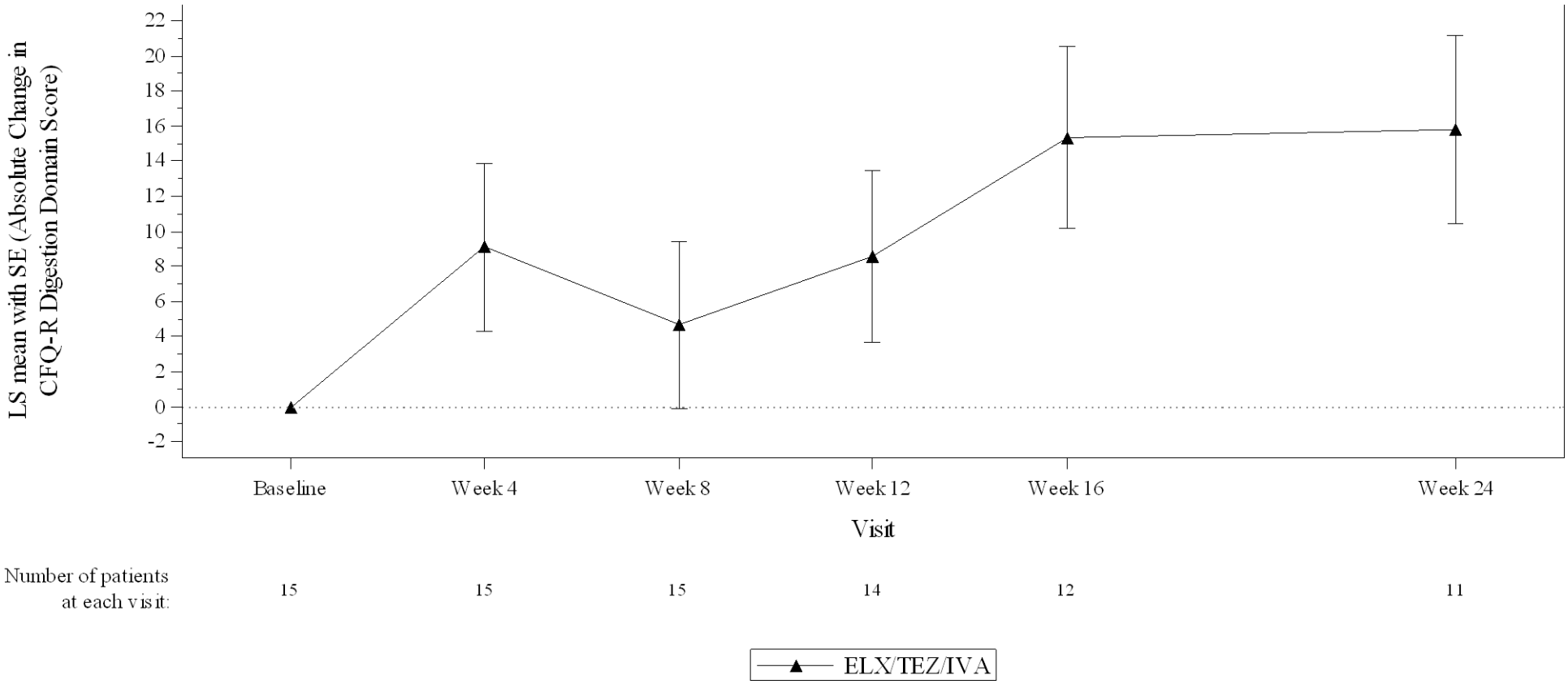
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



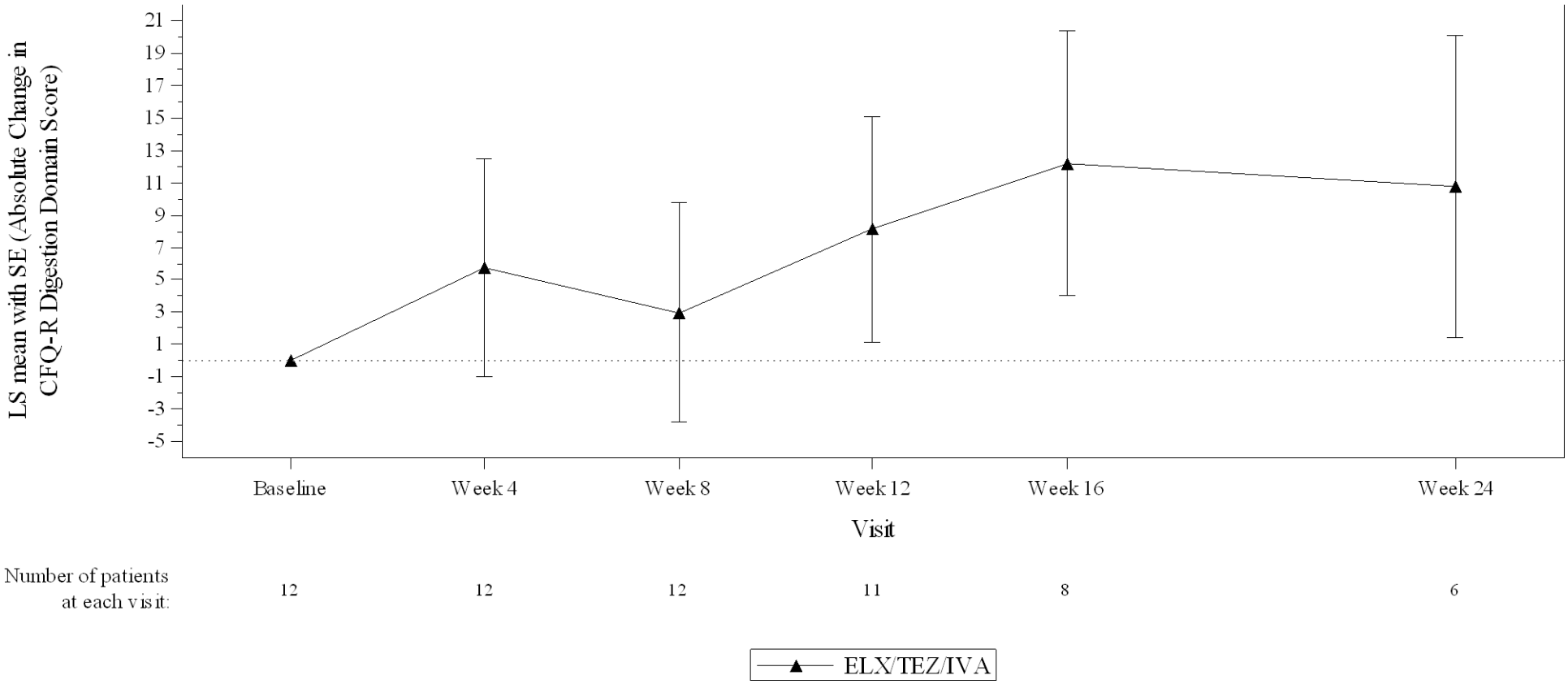
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



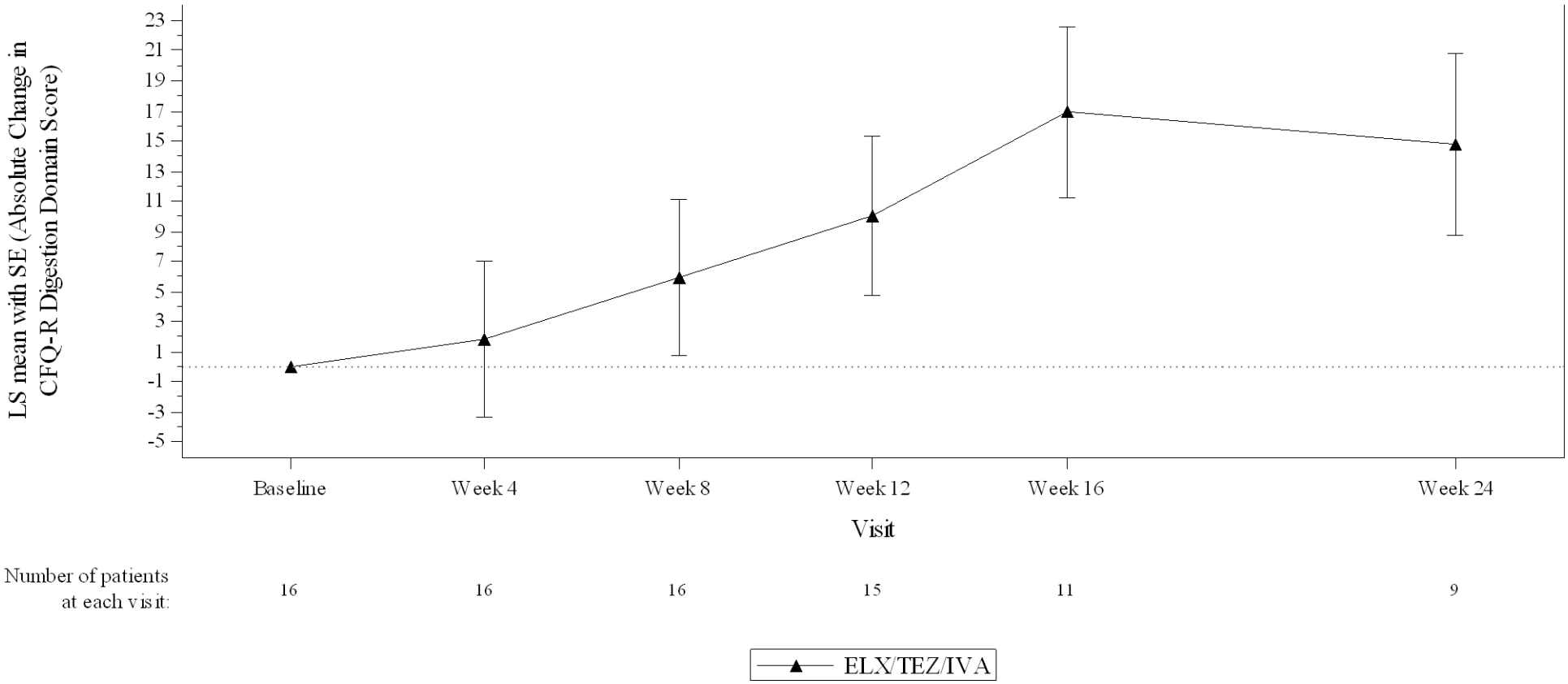
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

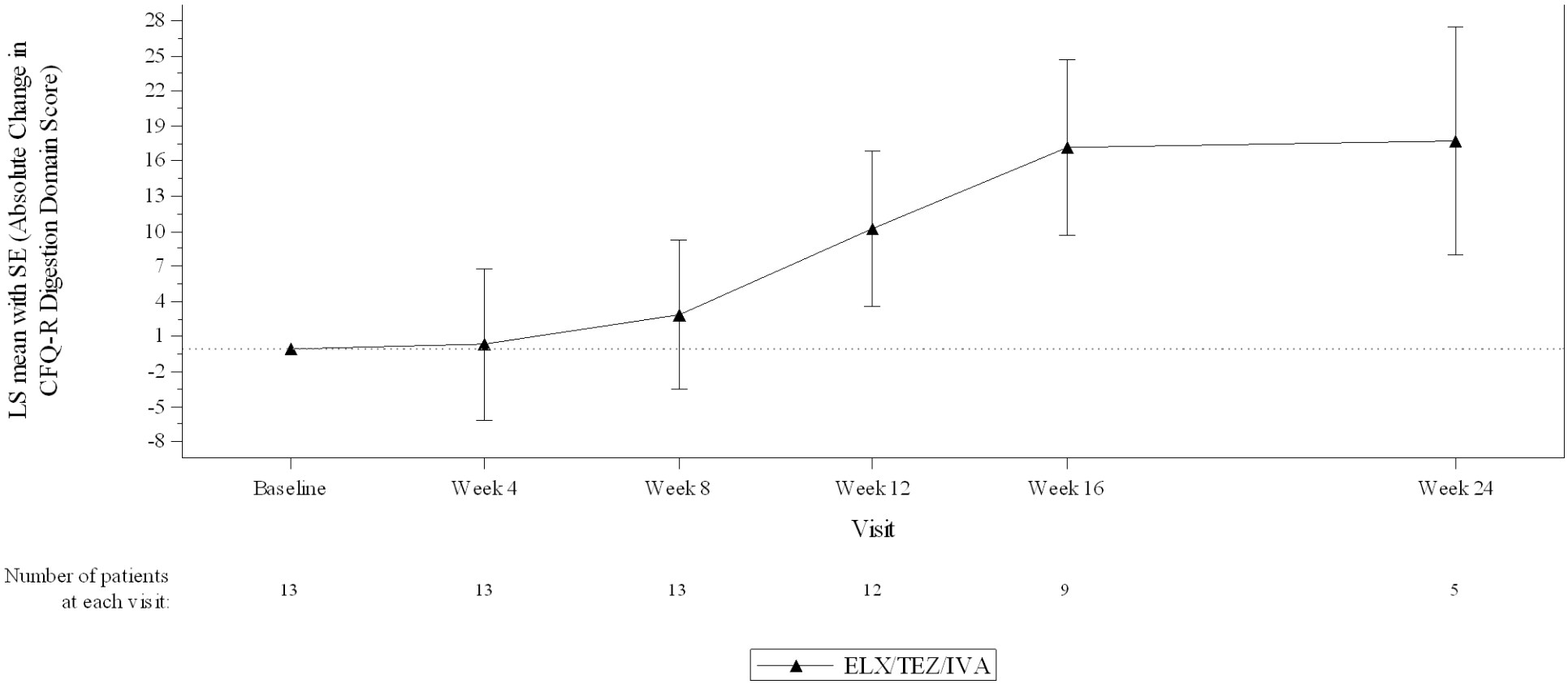
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

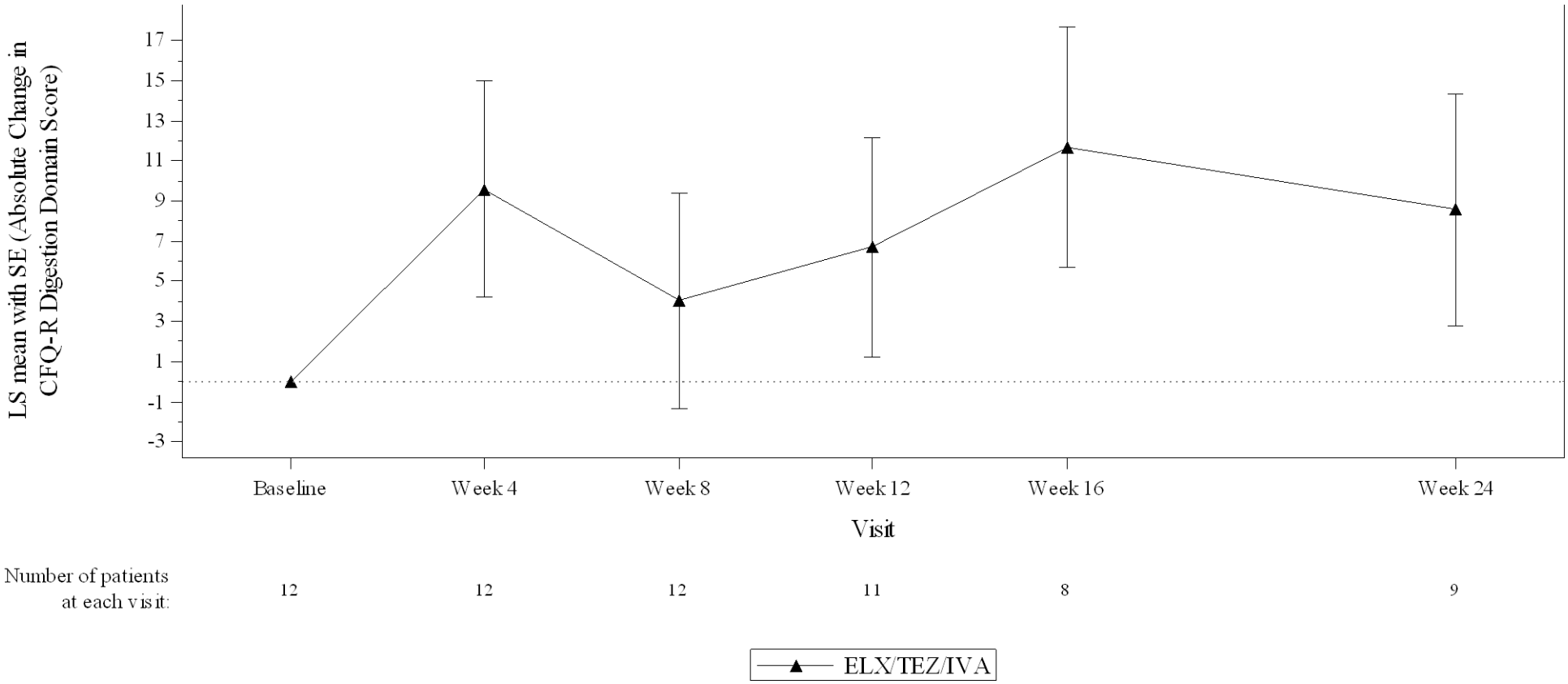
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
LCI2.5 at baseline <10



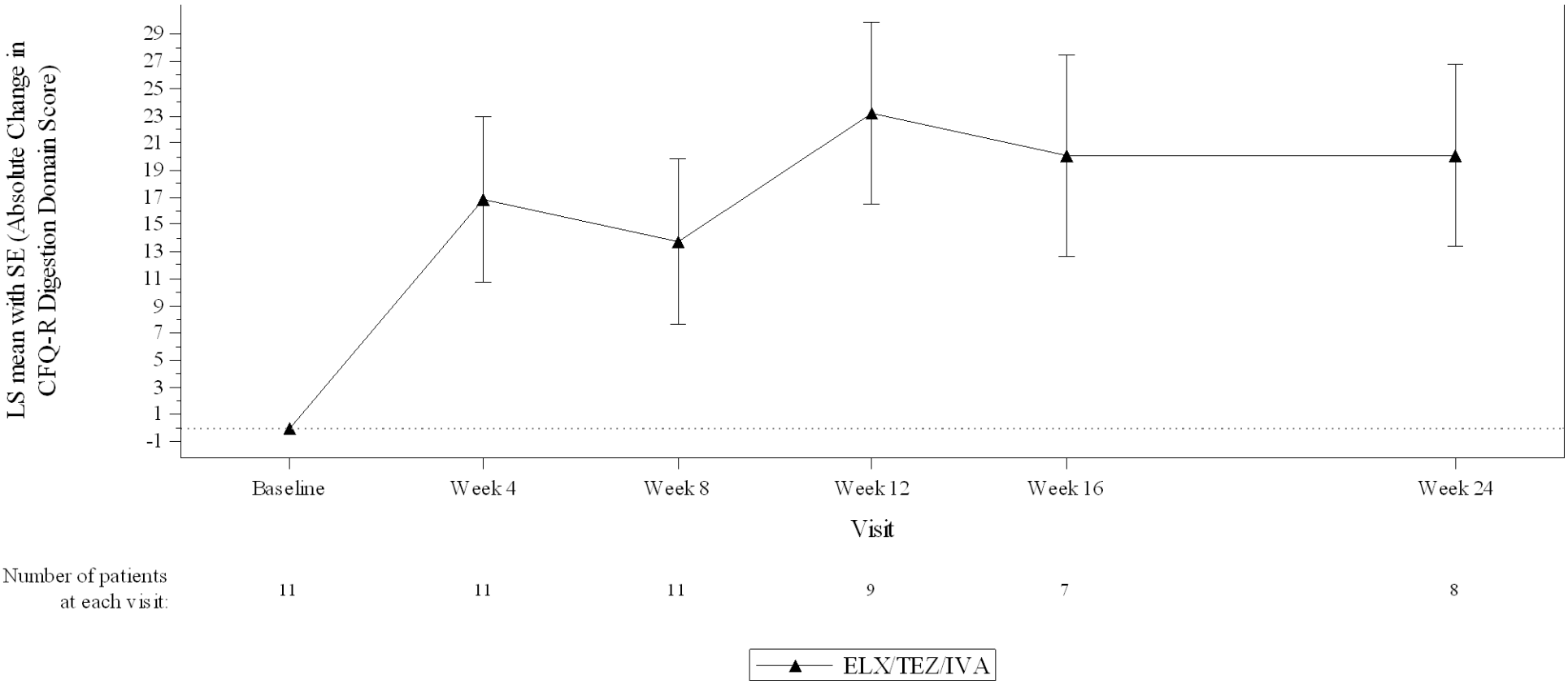
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
LCI2.5 at baseline ≥10



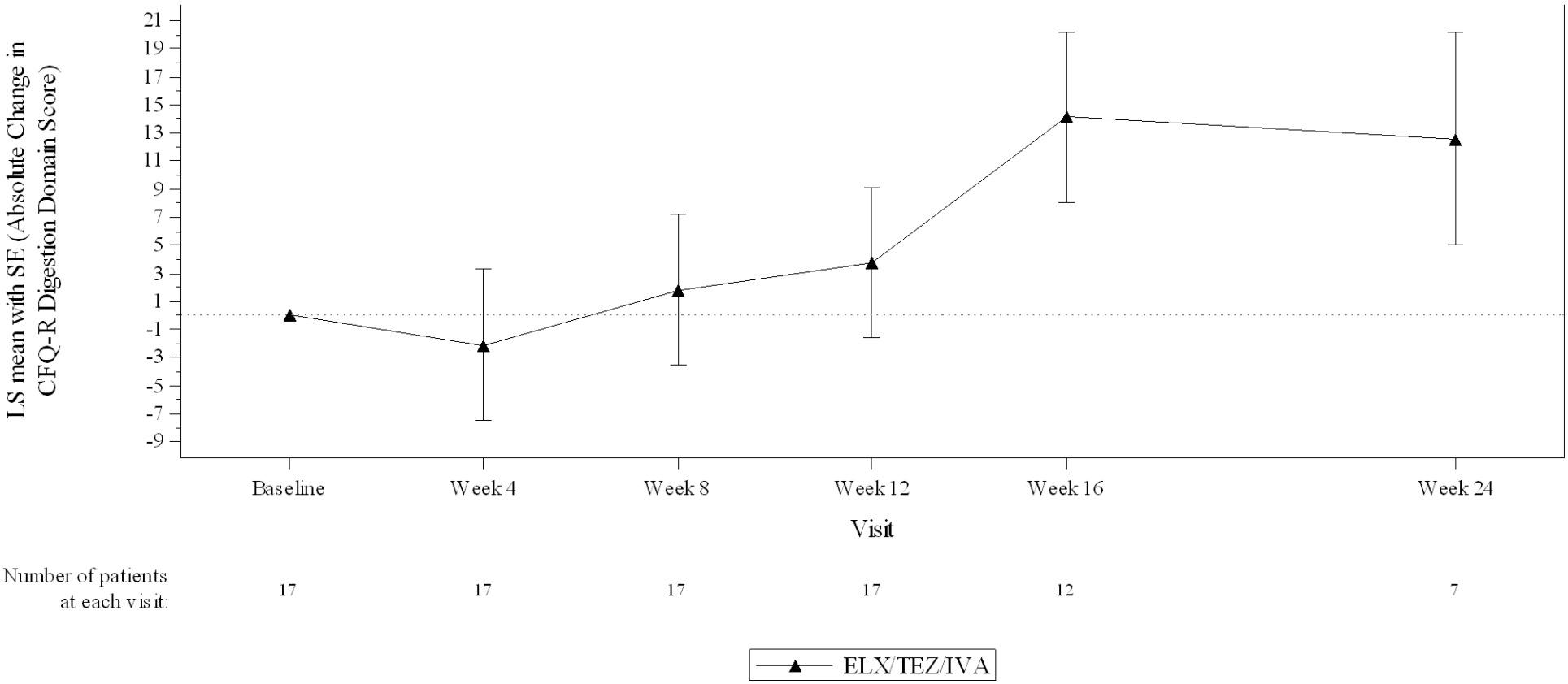
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



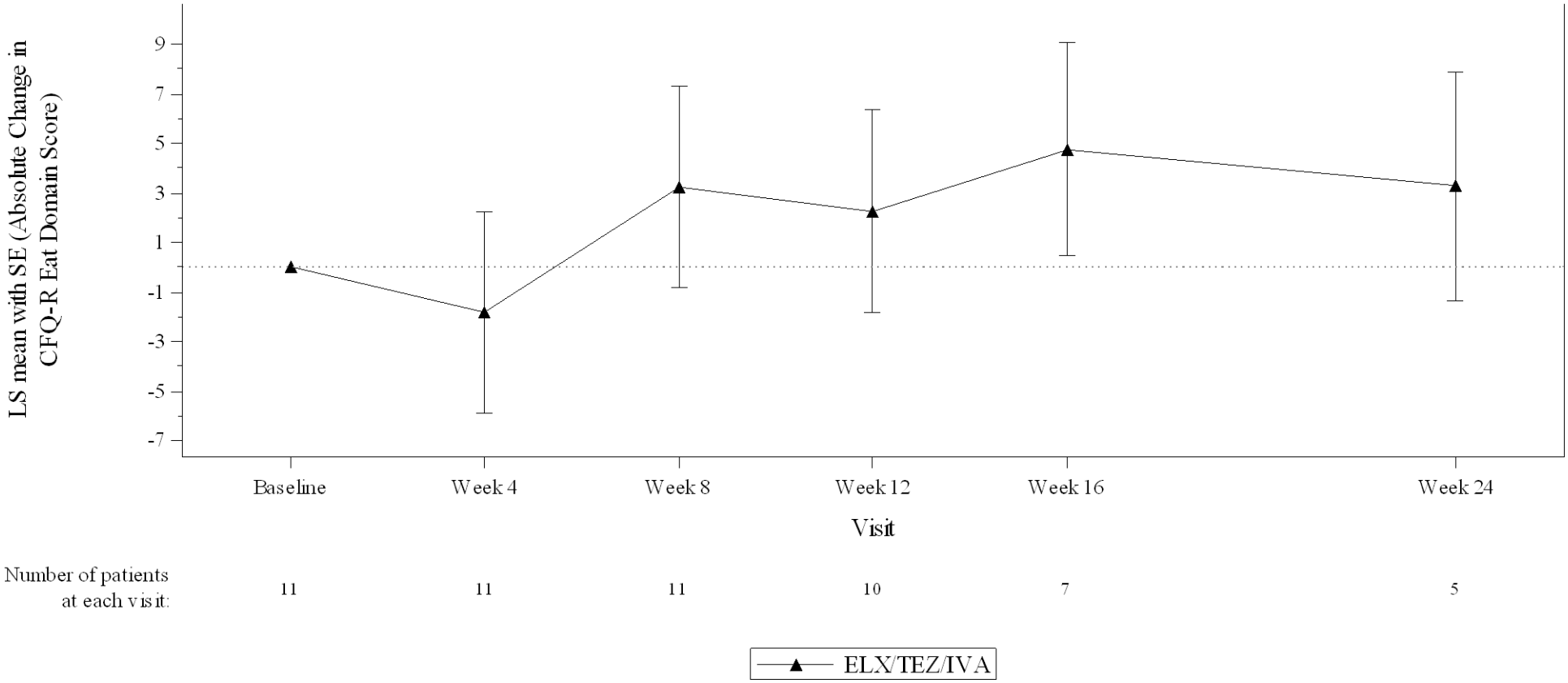
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



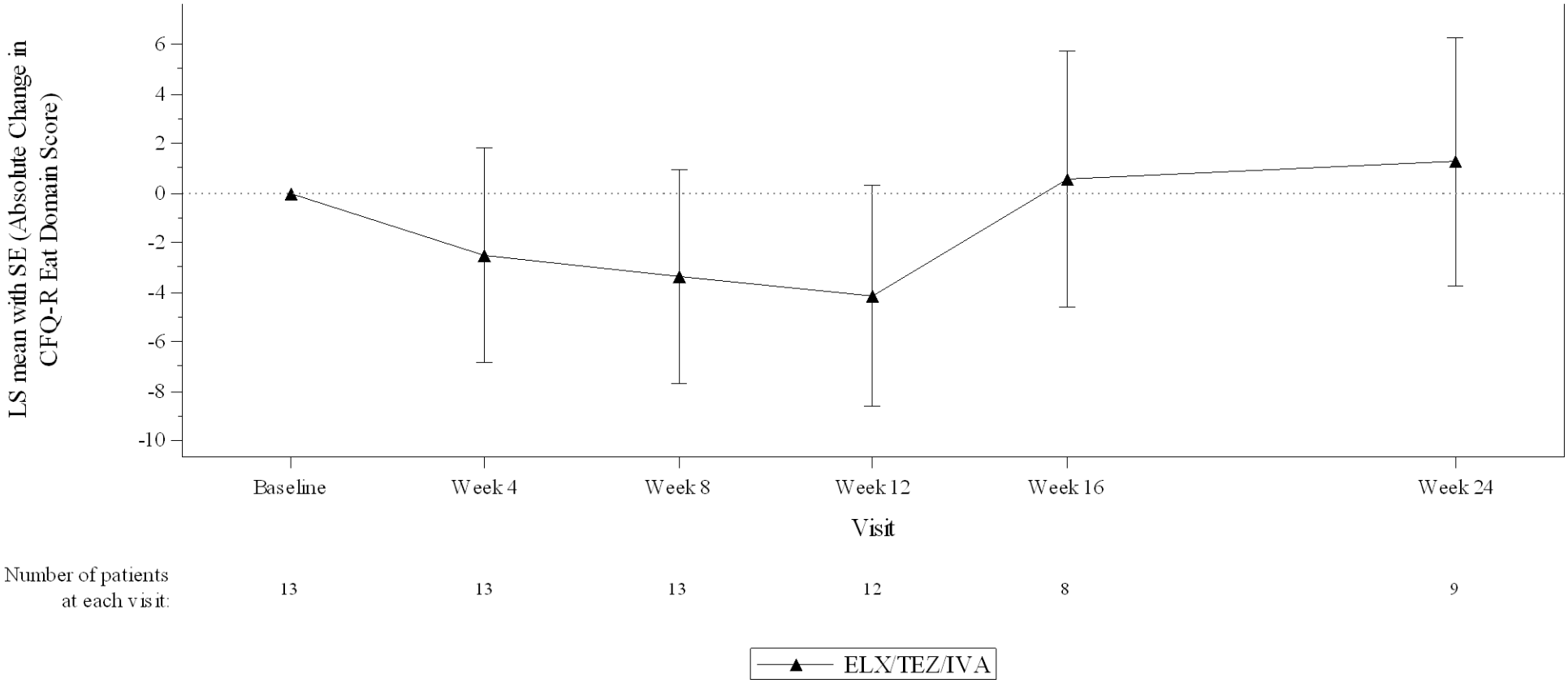
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



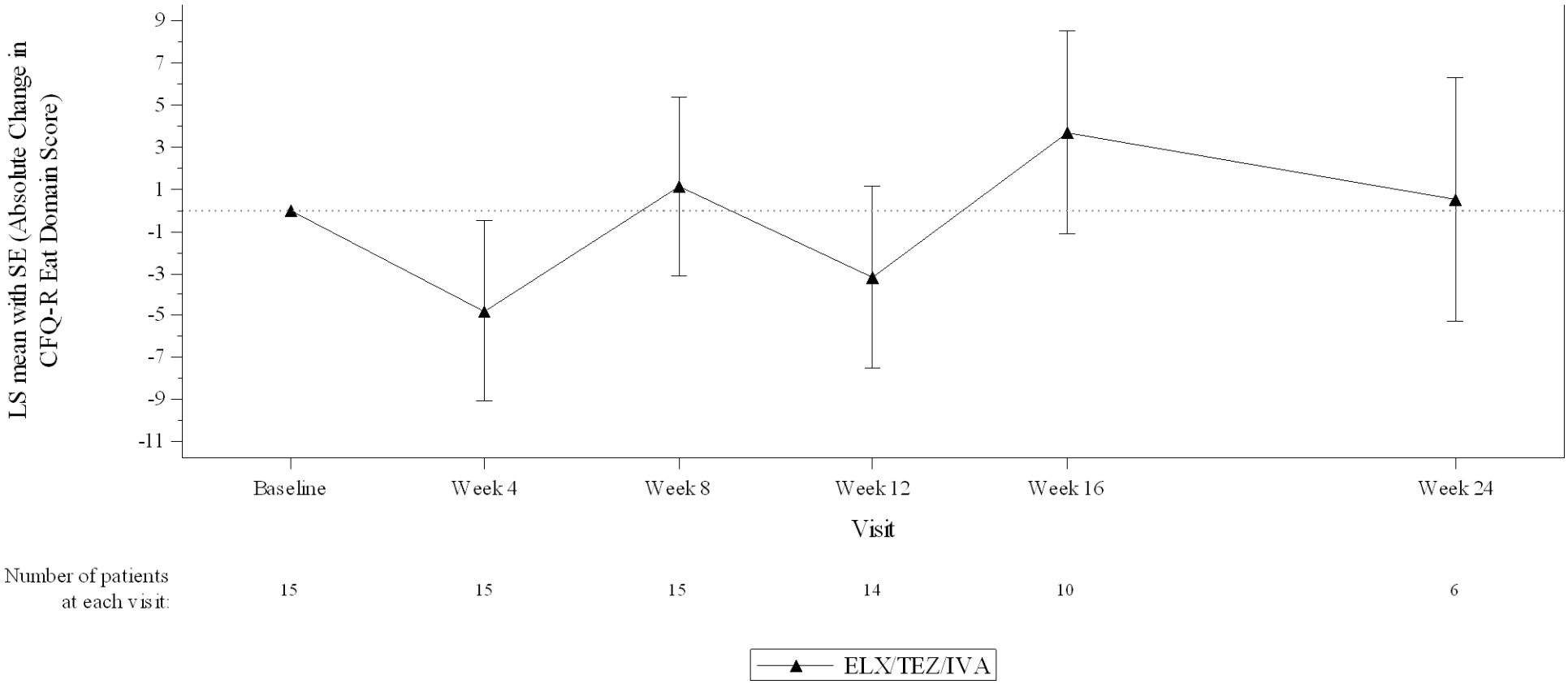
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



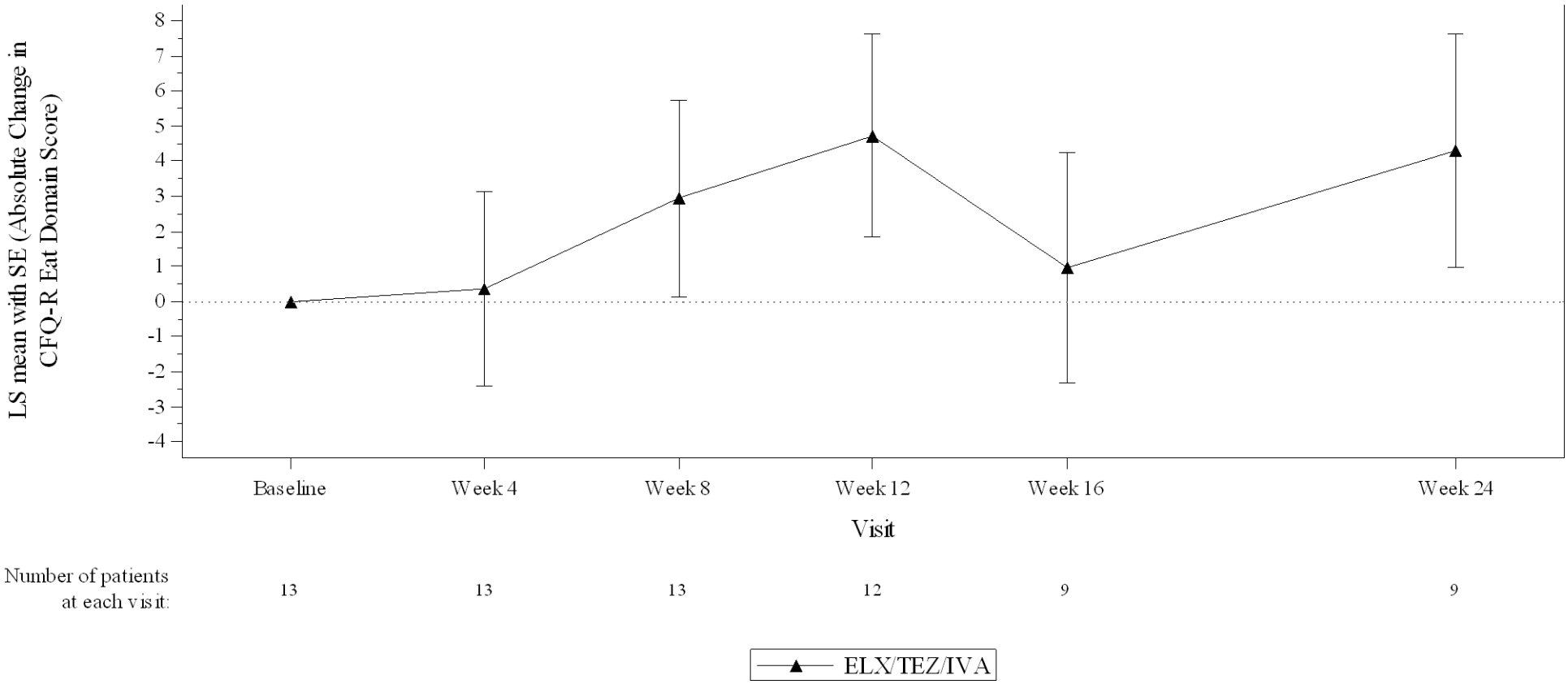
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at Baseline <30kg



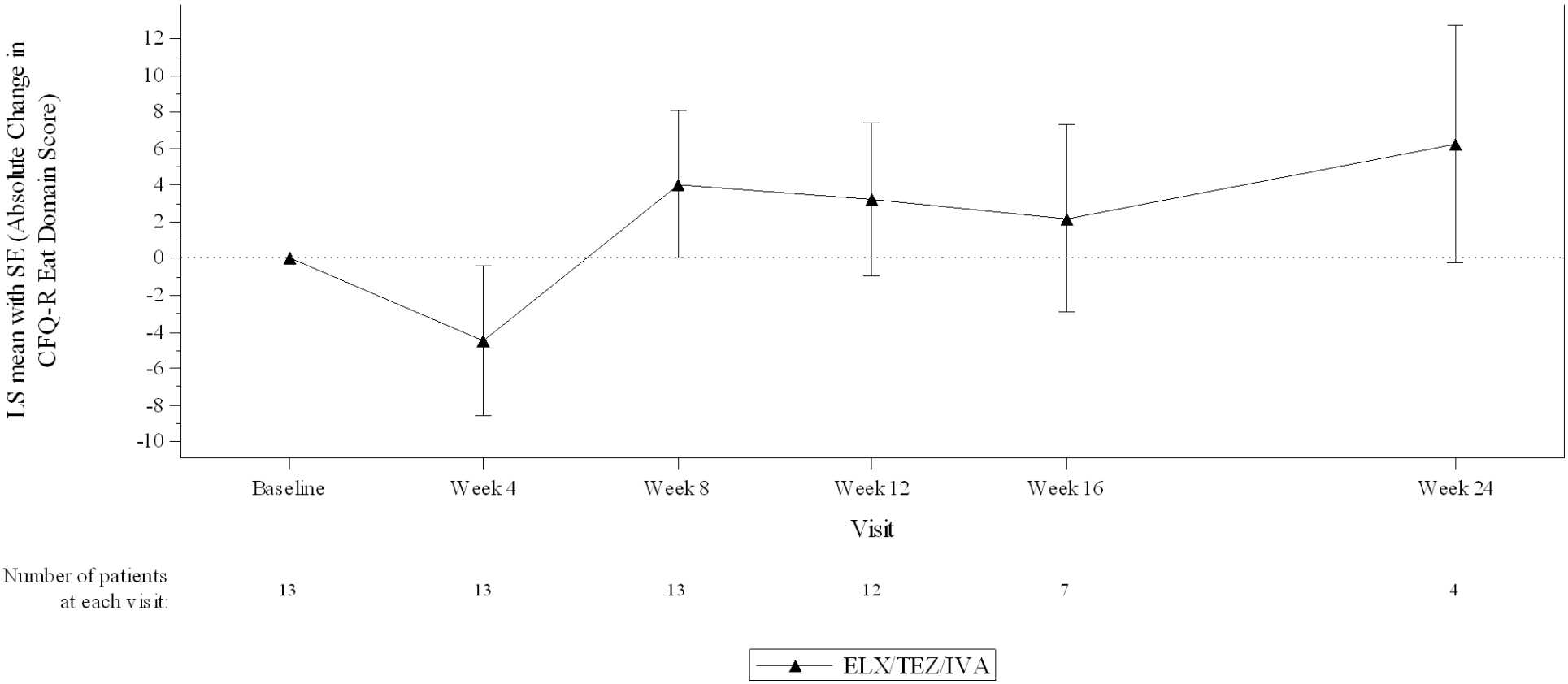
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at Baseline ≥30kg



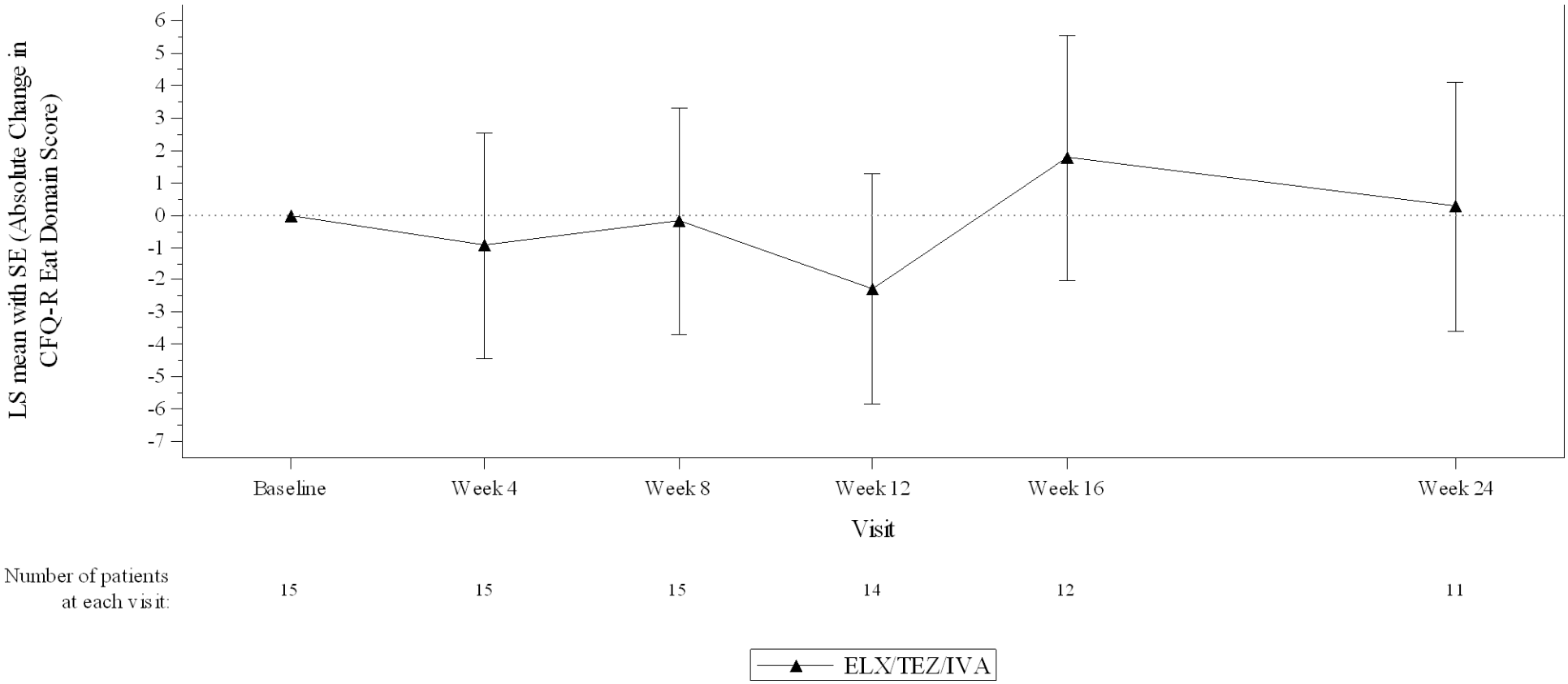
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



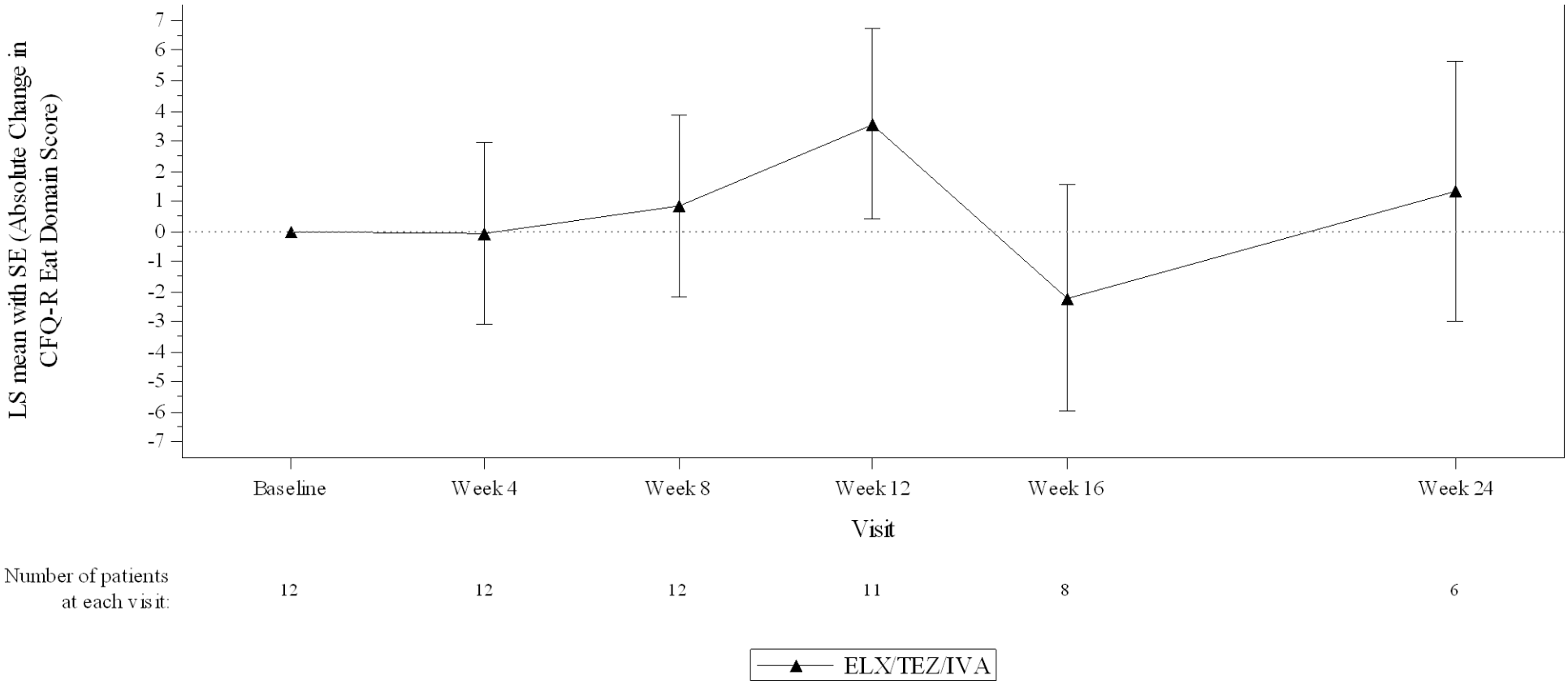
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



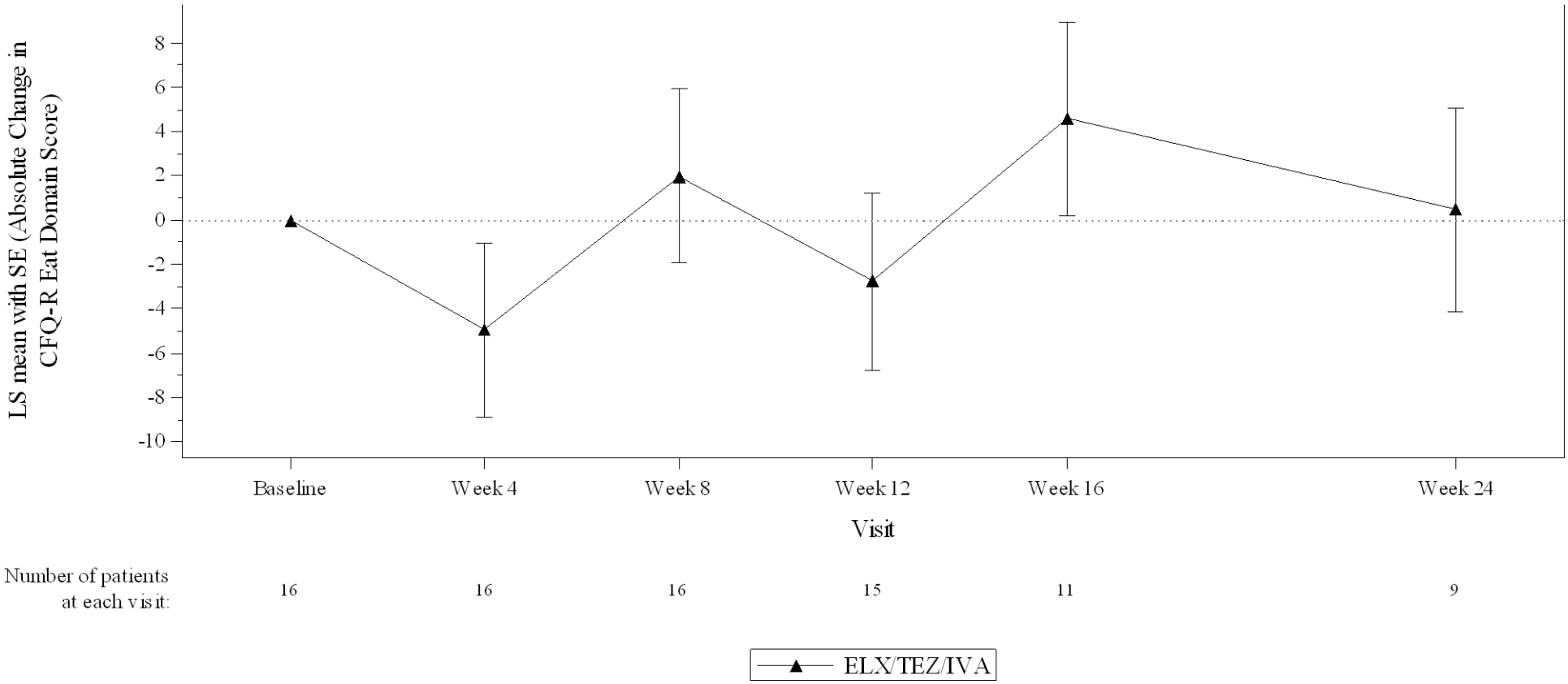
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

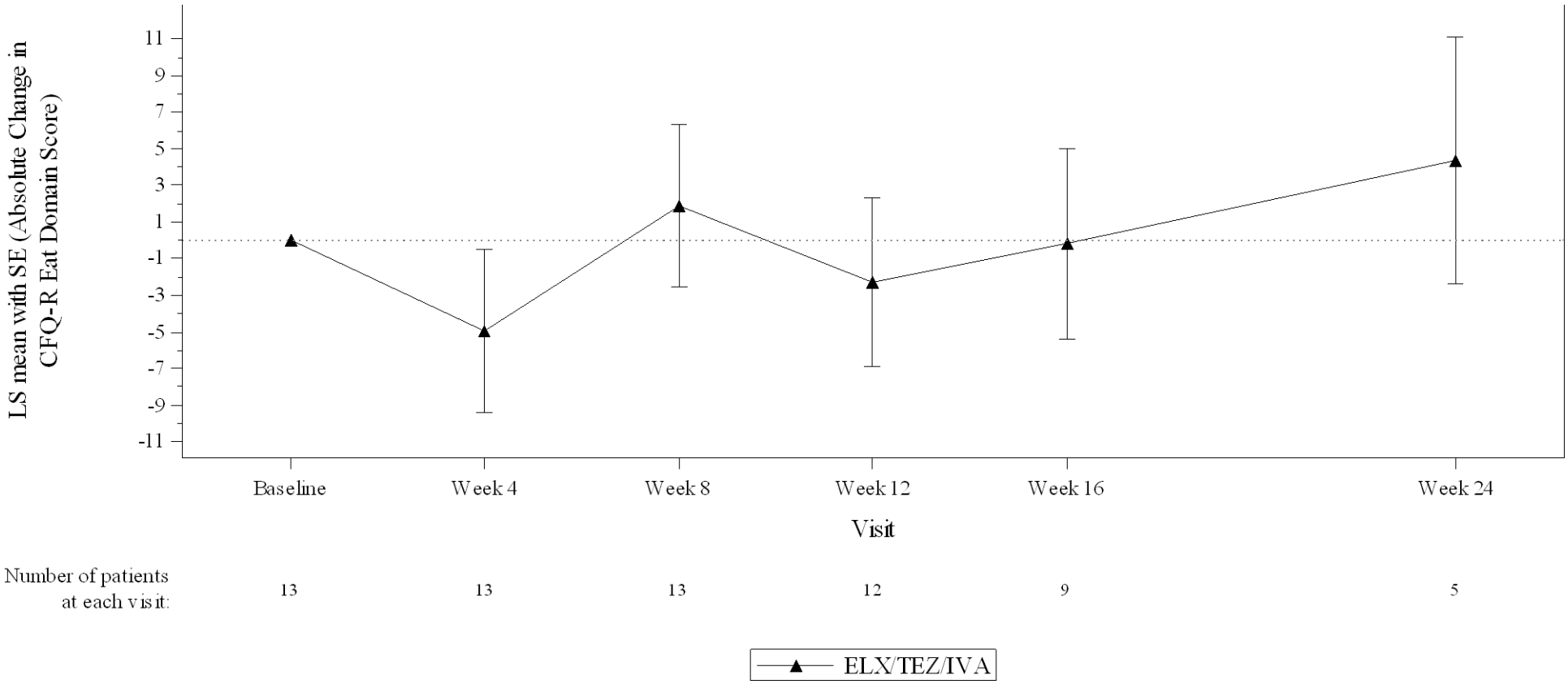
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

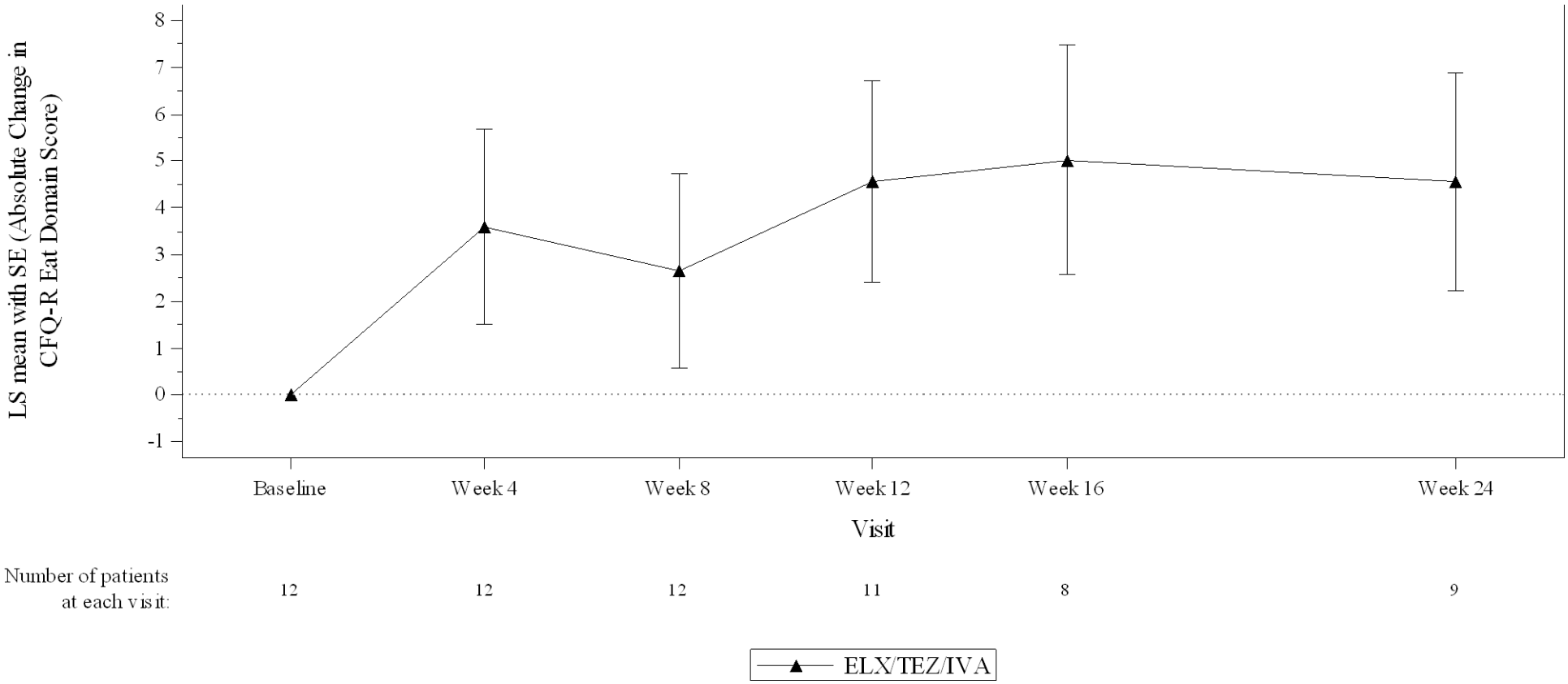
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI2.5 at baseline <10



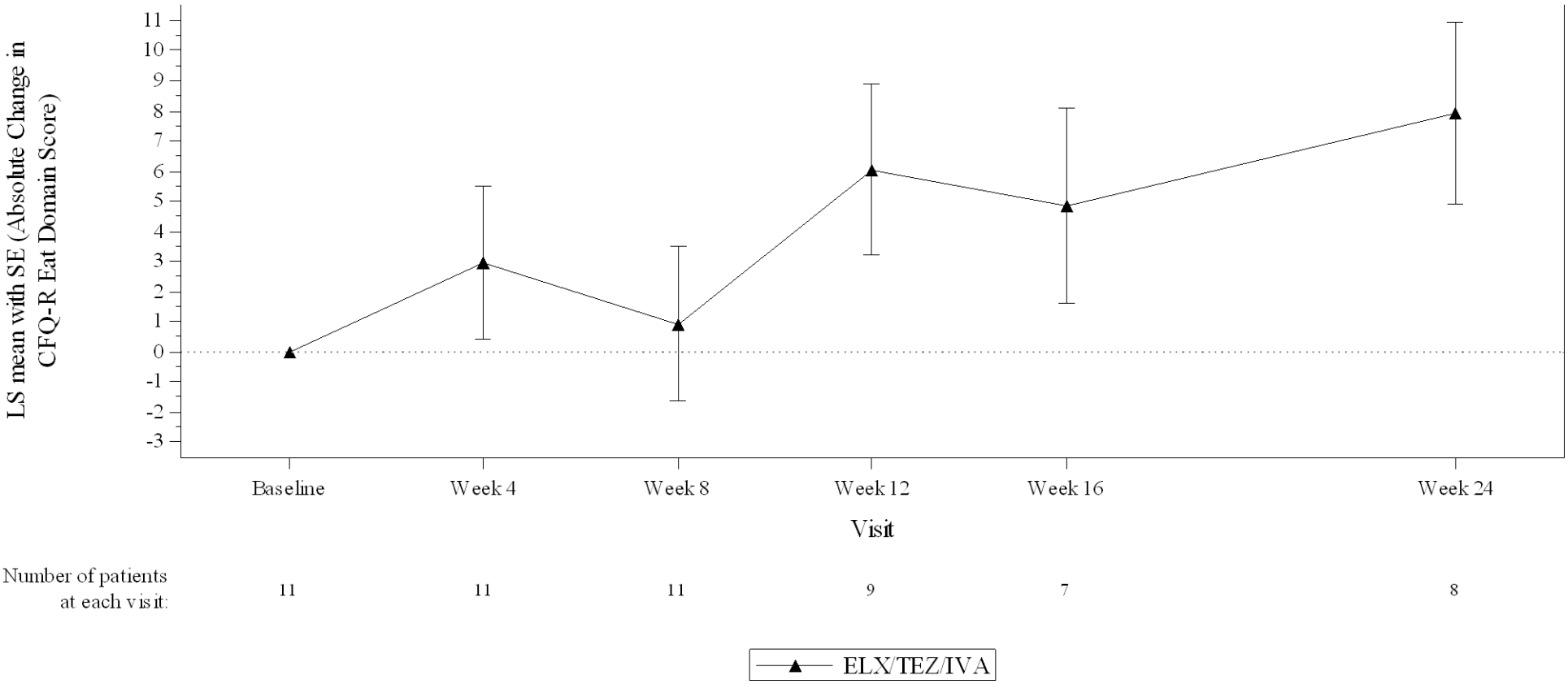
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI2.5 at baseline ≥10



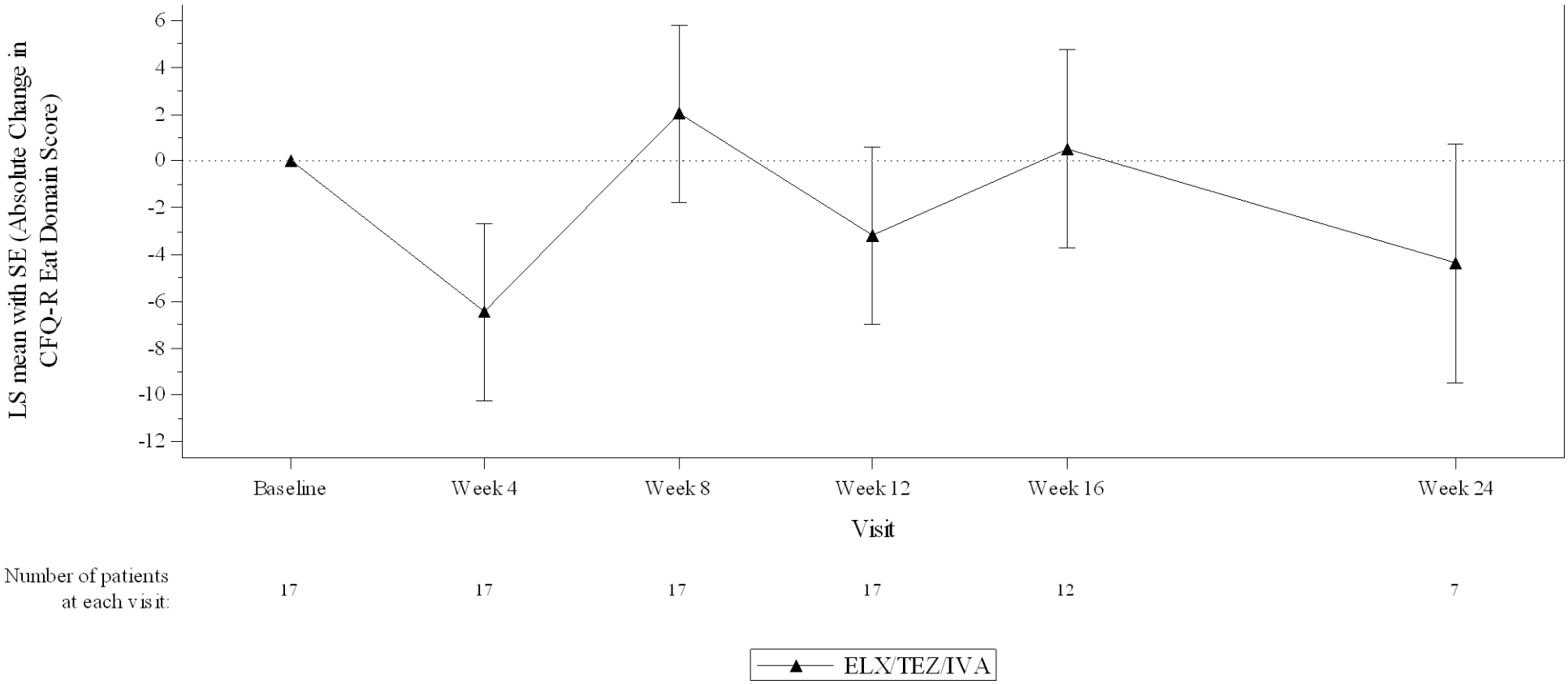
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



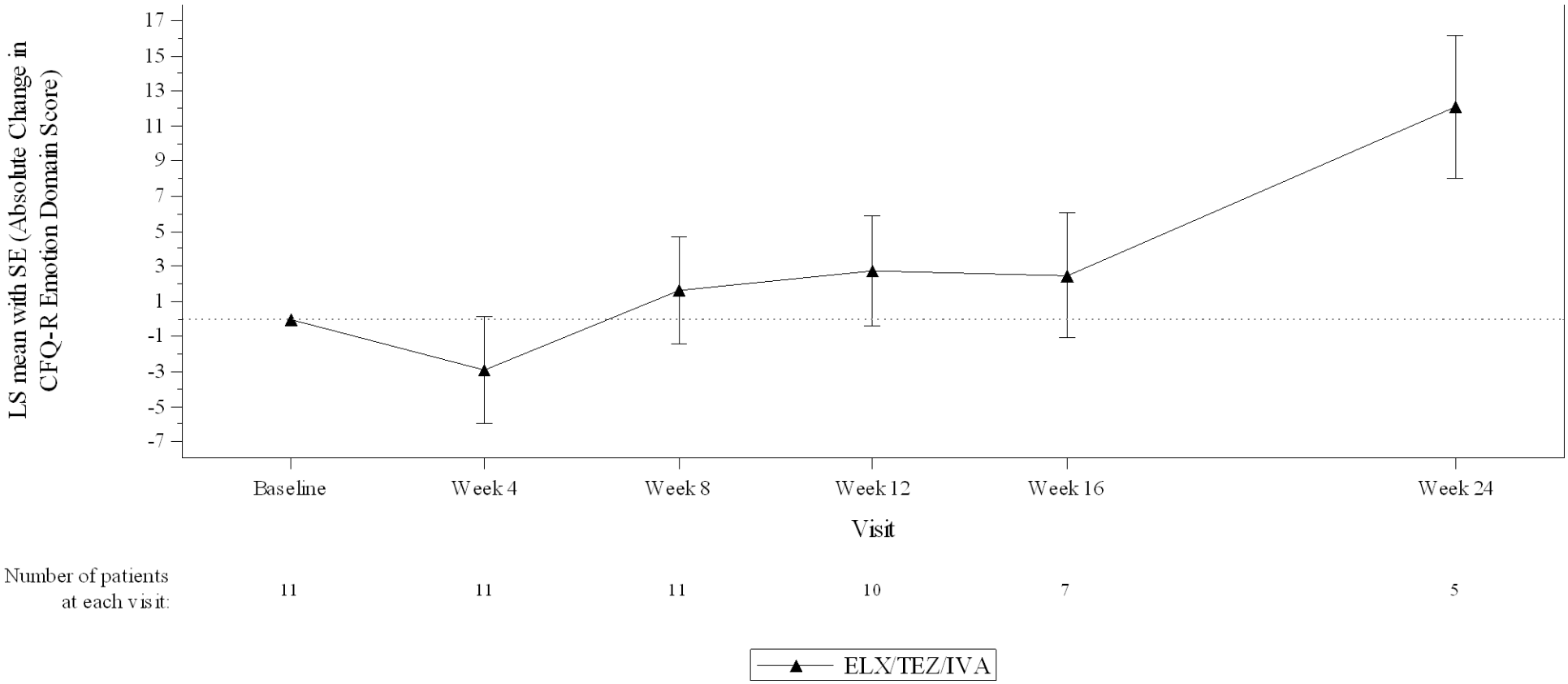
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



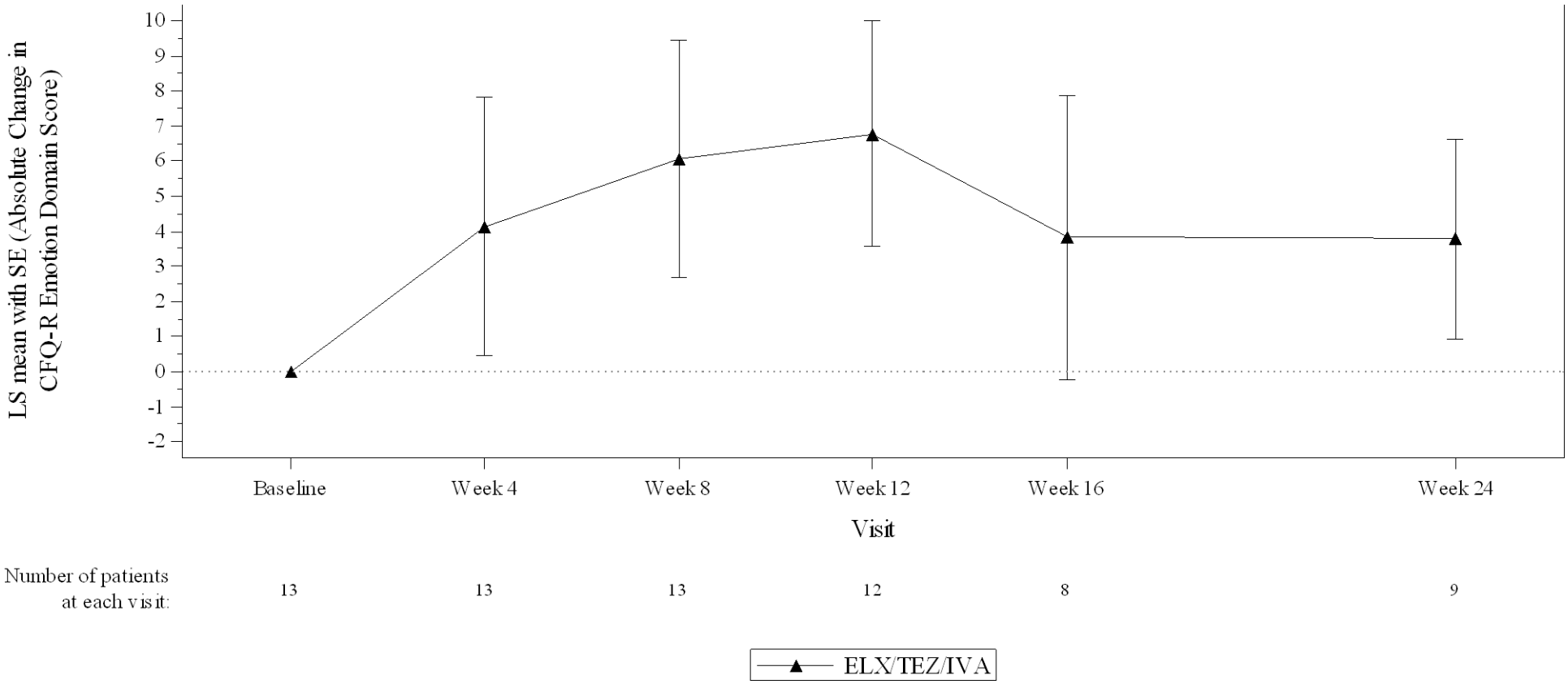
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



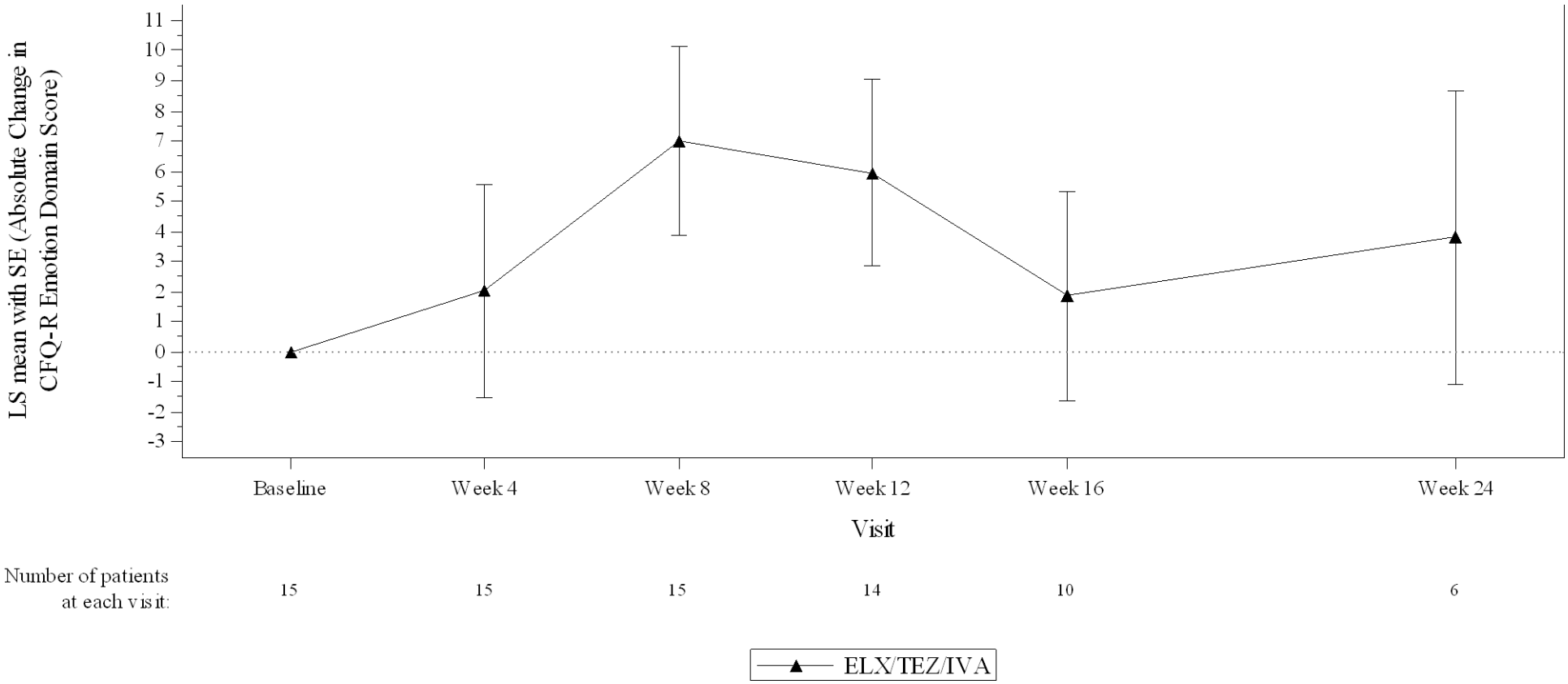
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



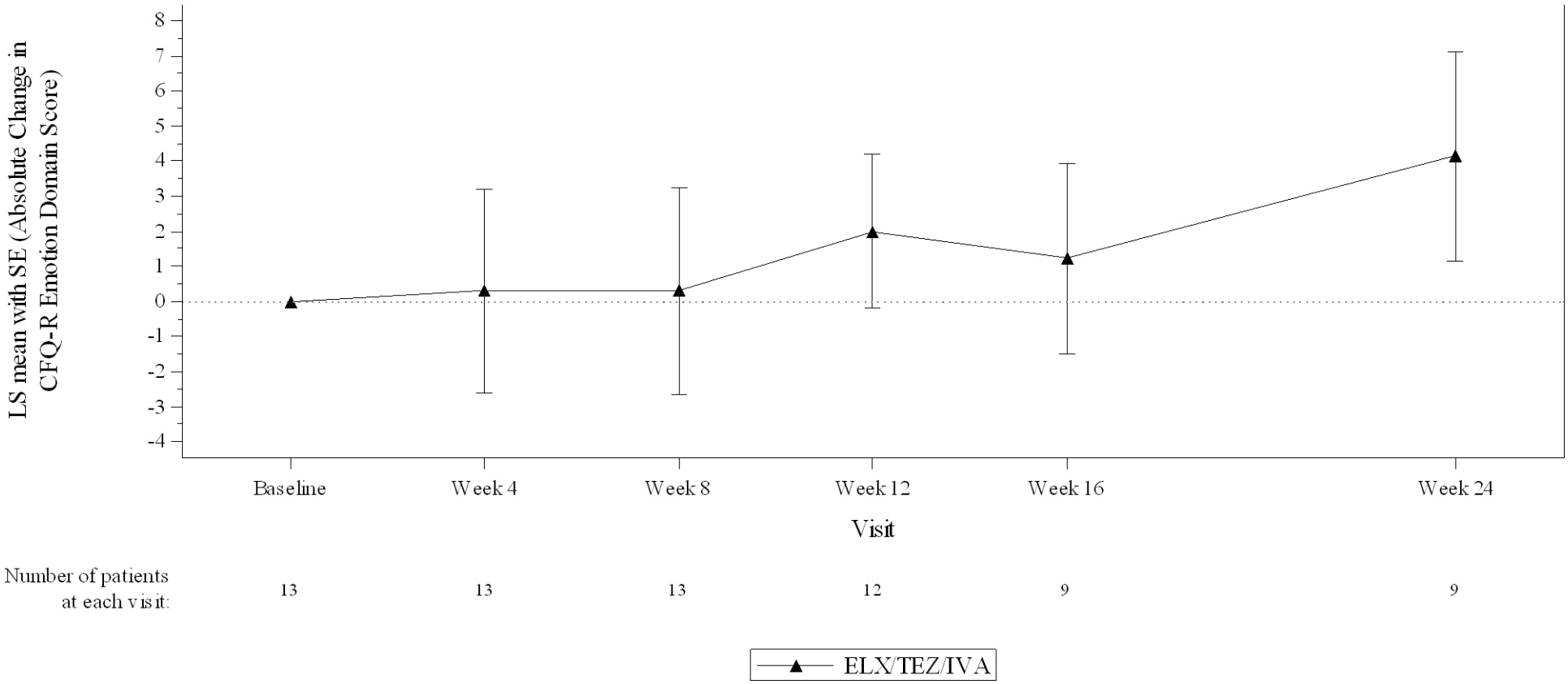
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at Baseline <30kg



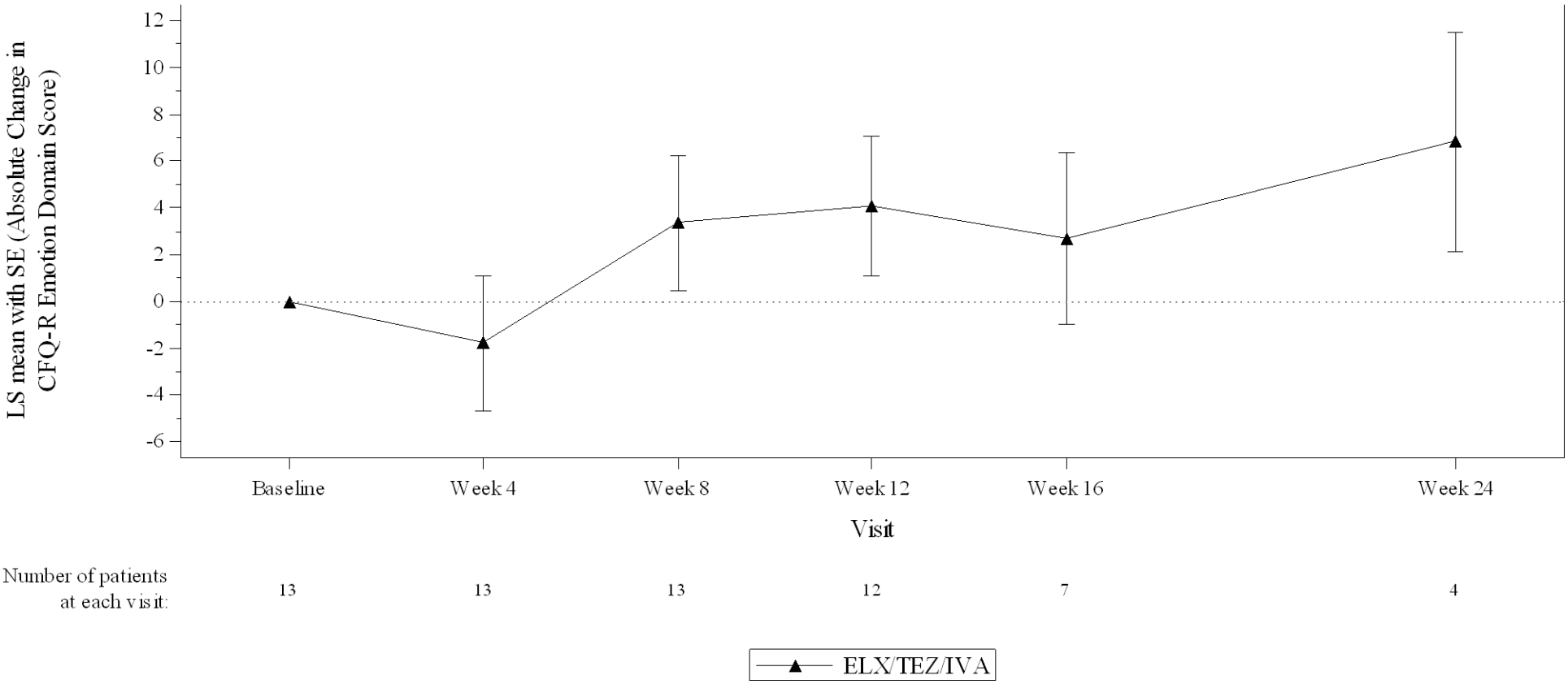
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at Baseline ≥30kg



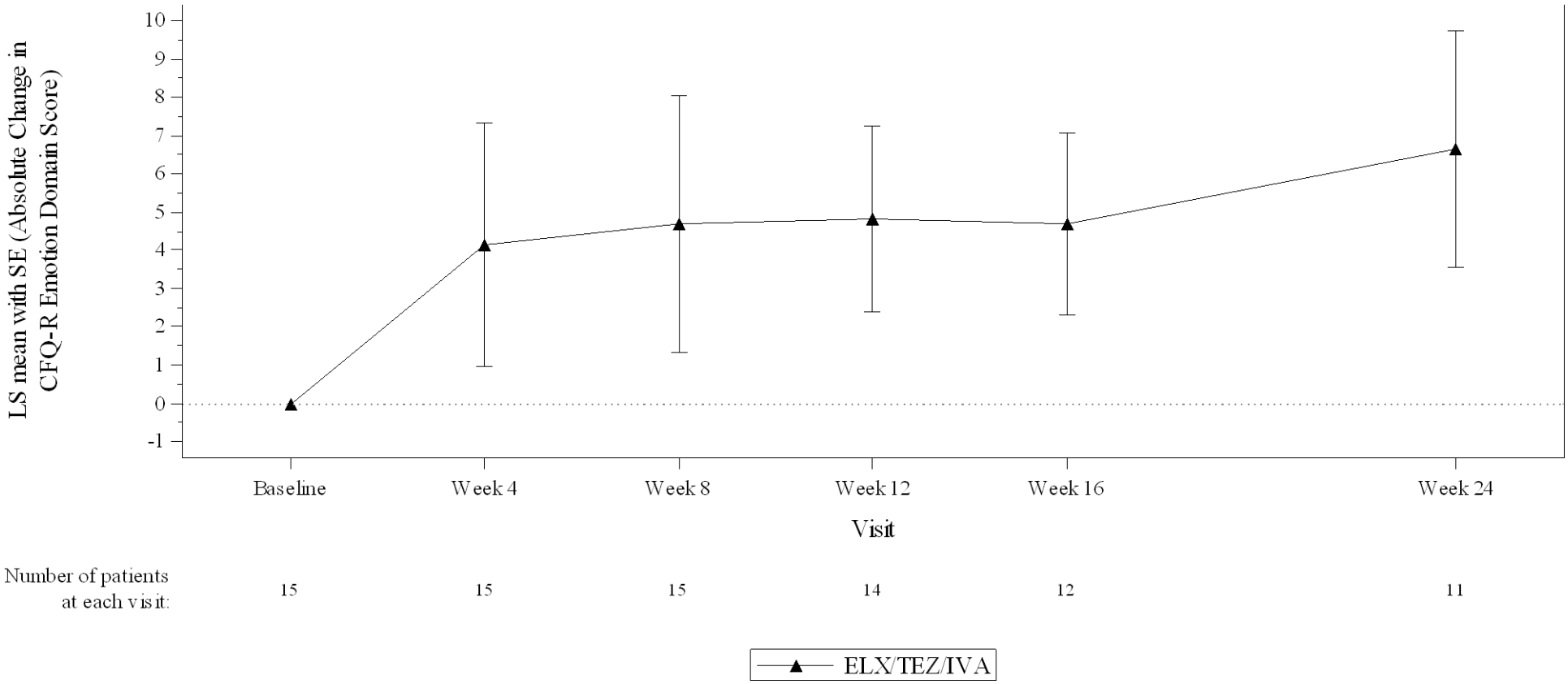
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



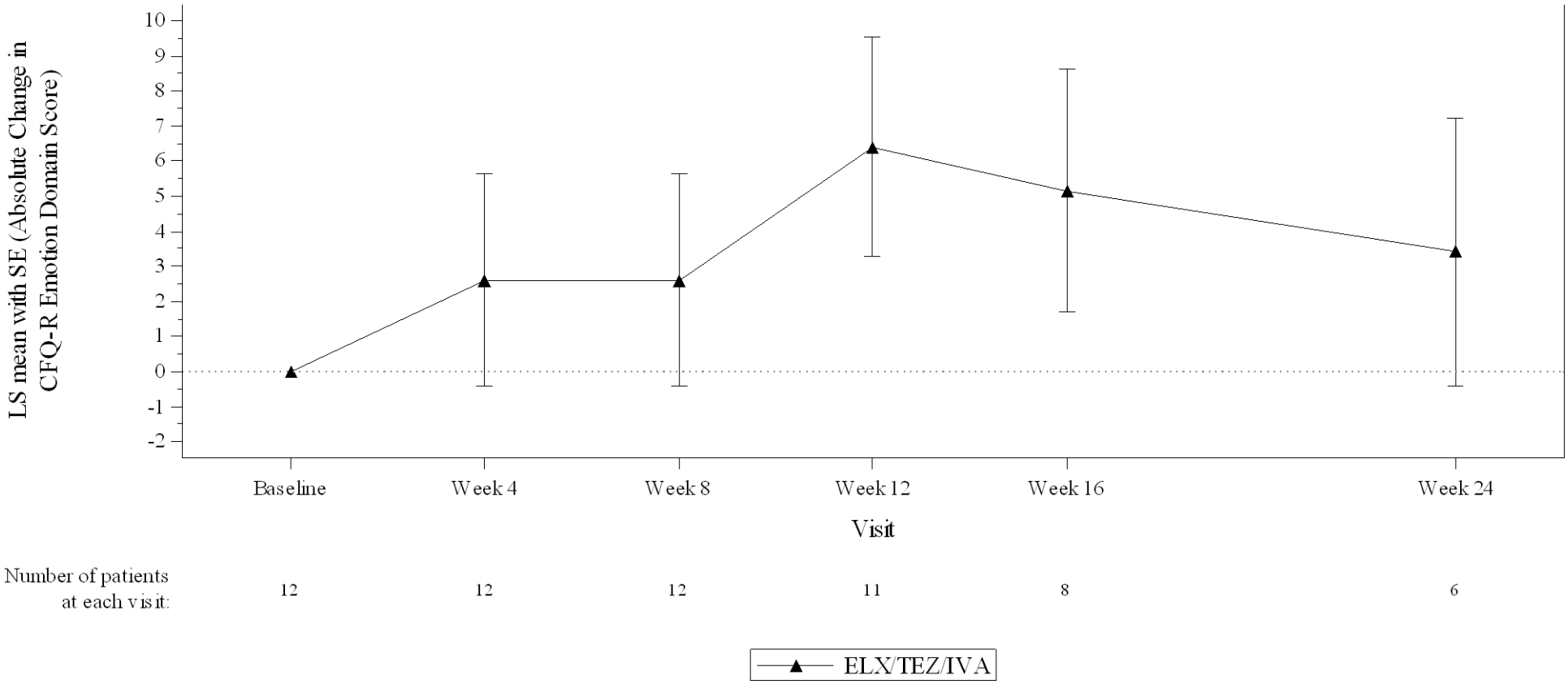
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



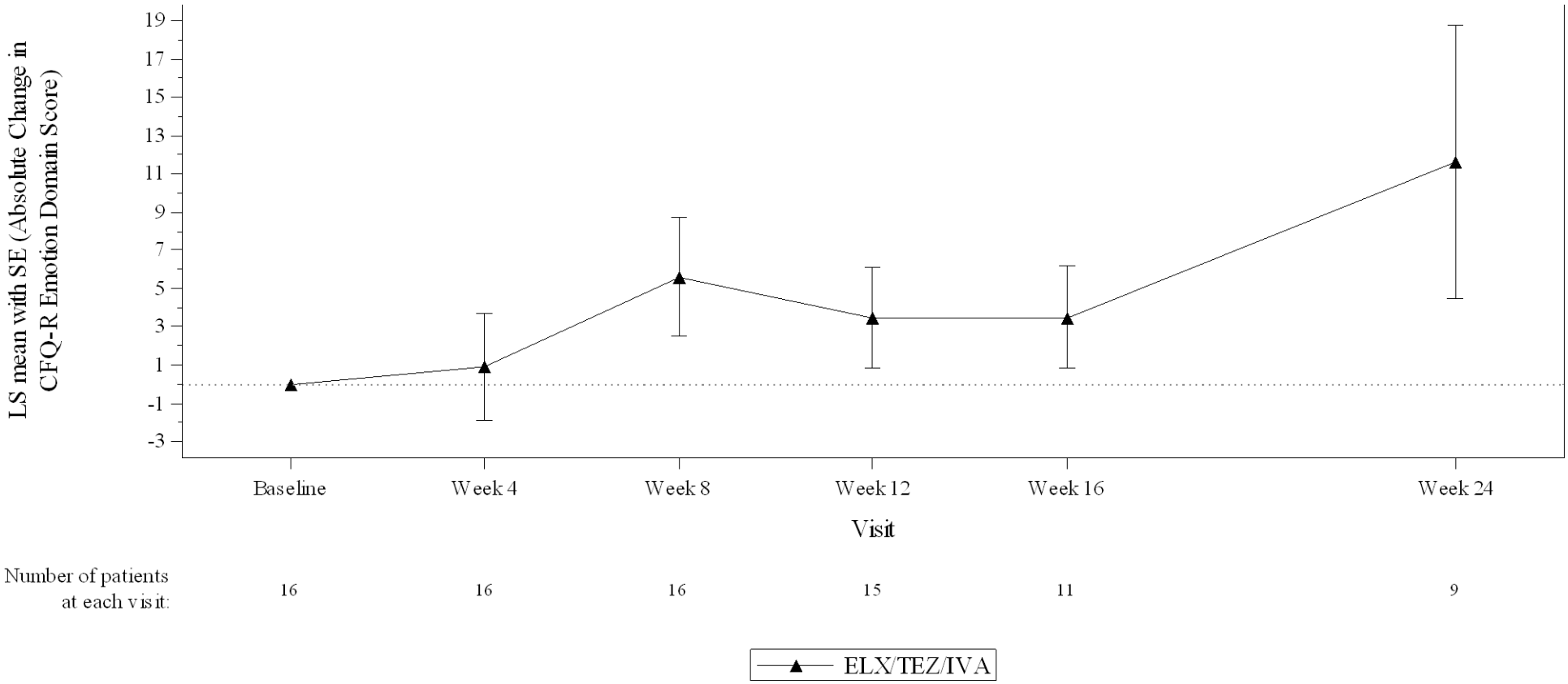
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

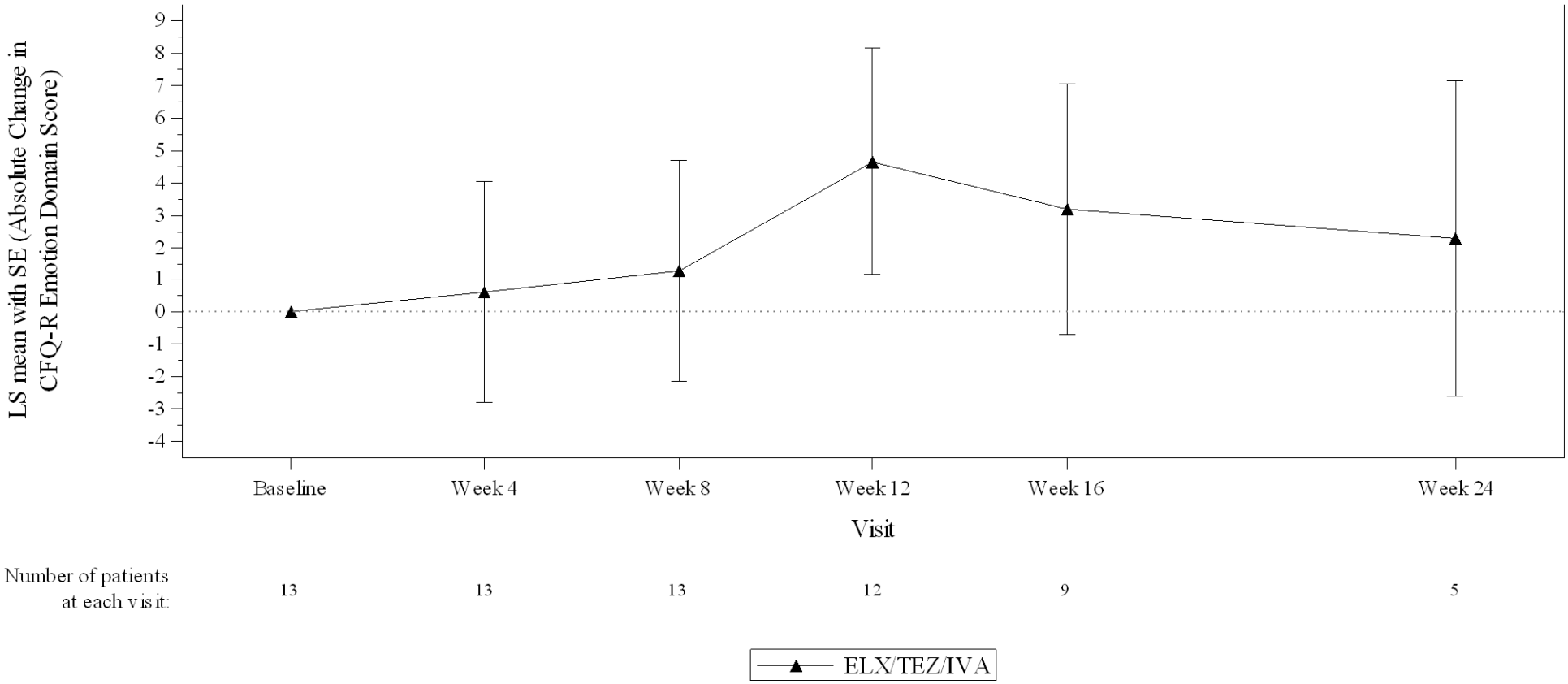
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

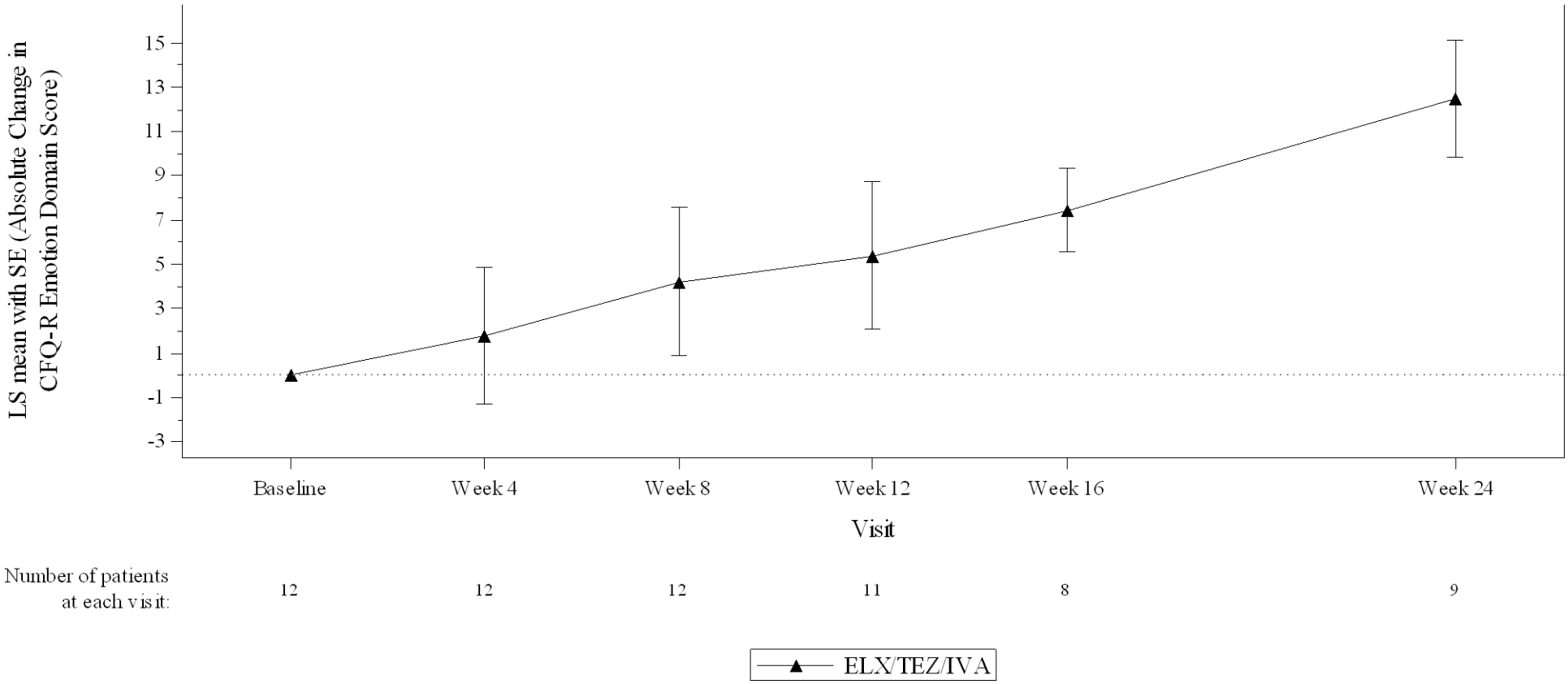
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI2.5 at baseline <10



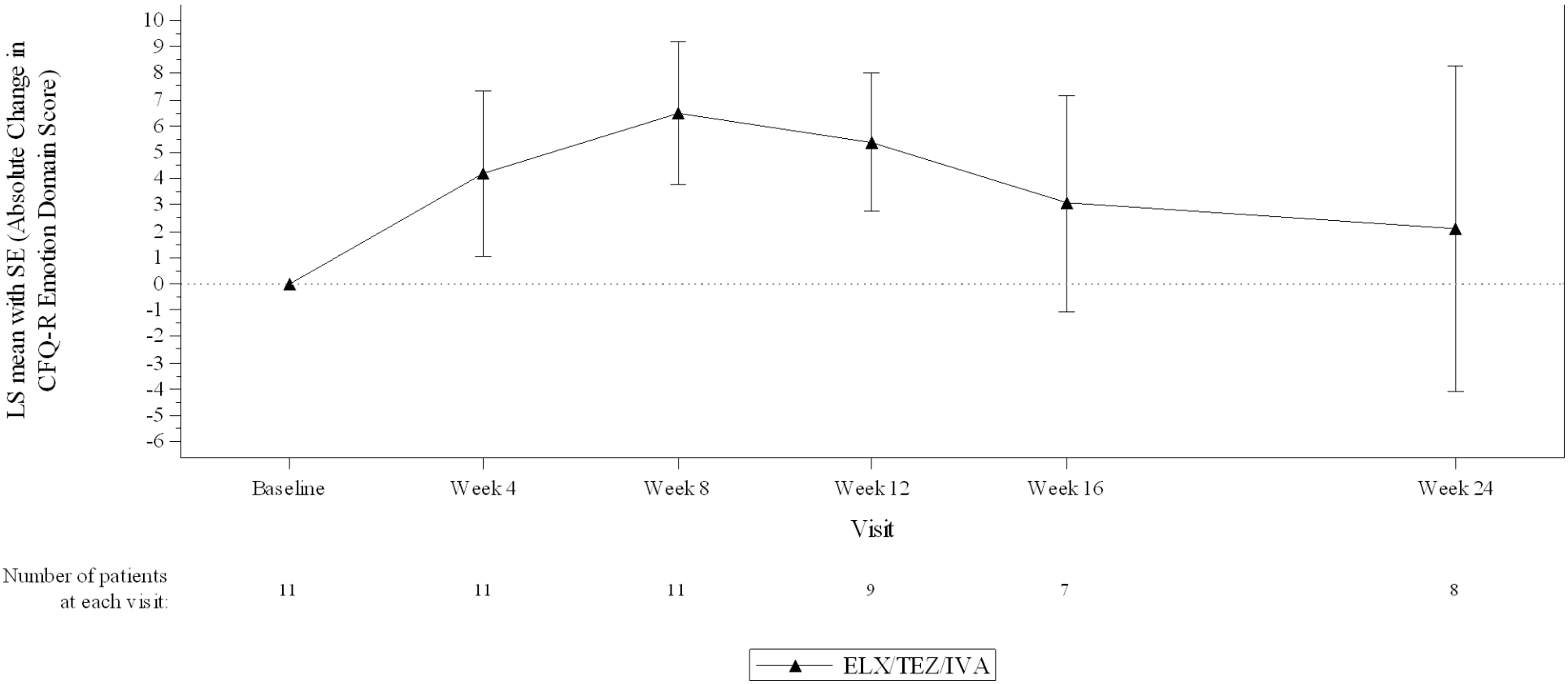
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI2.5 at baseline ≥10



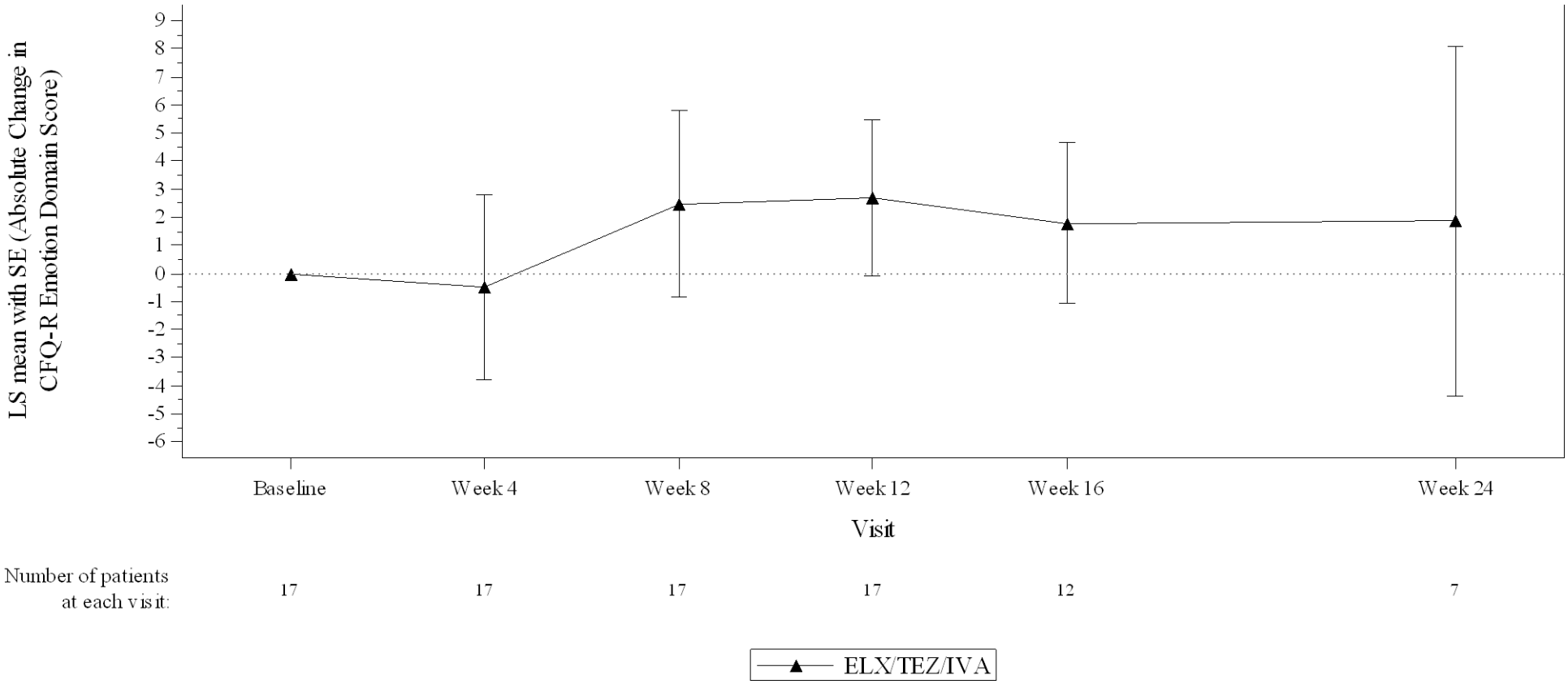
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



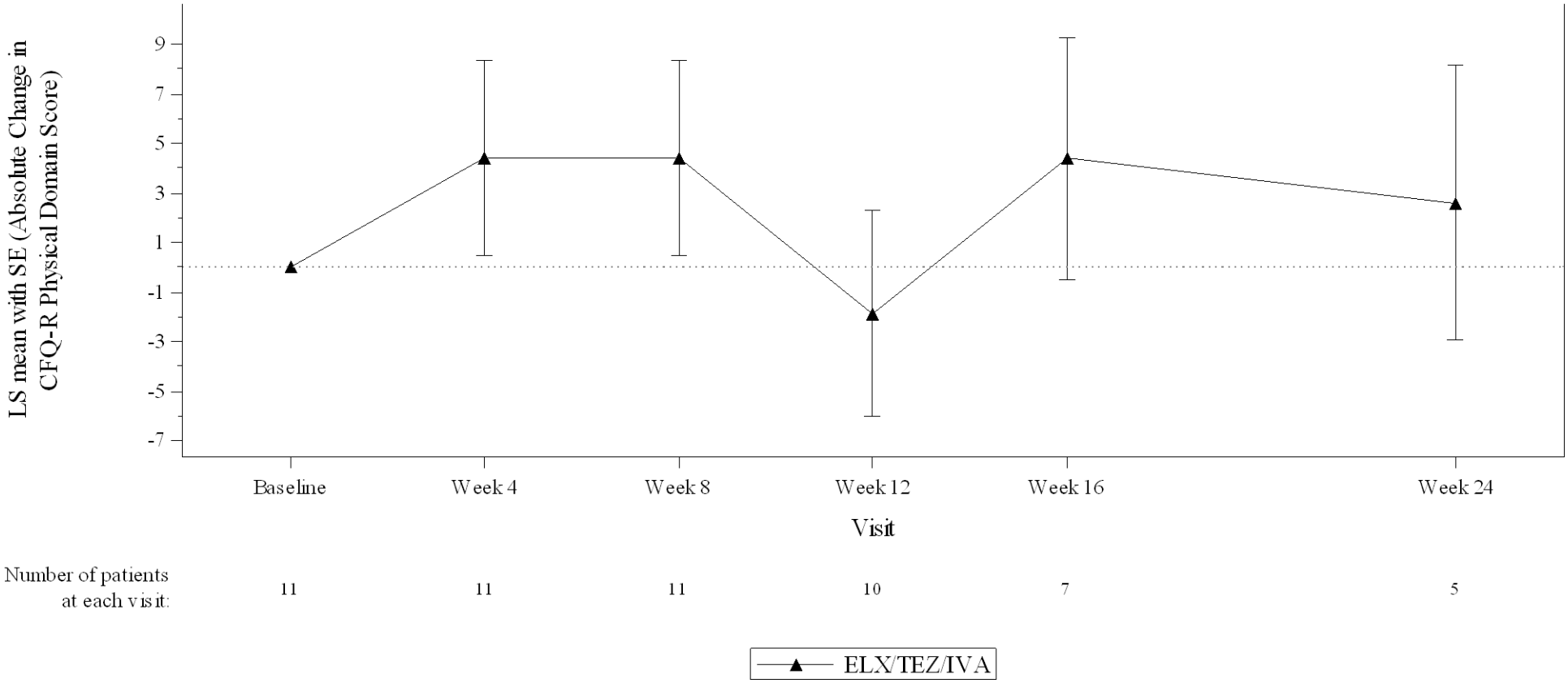
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



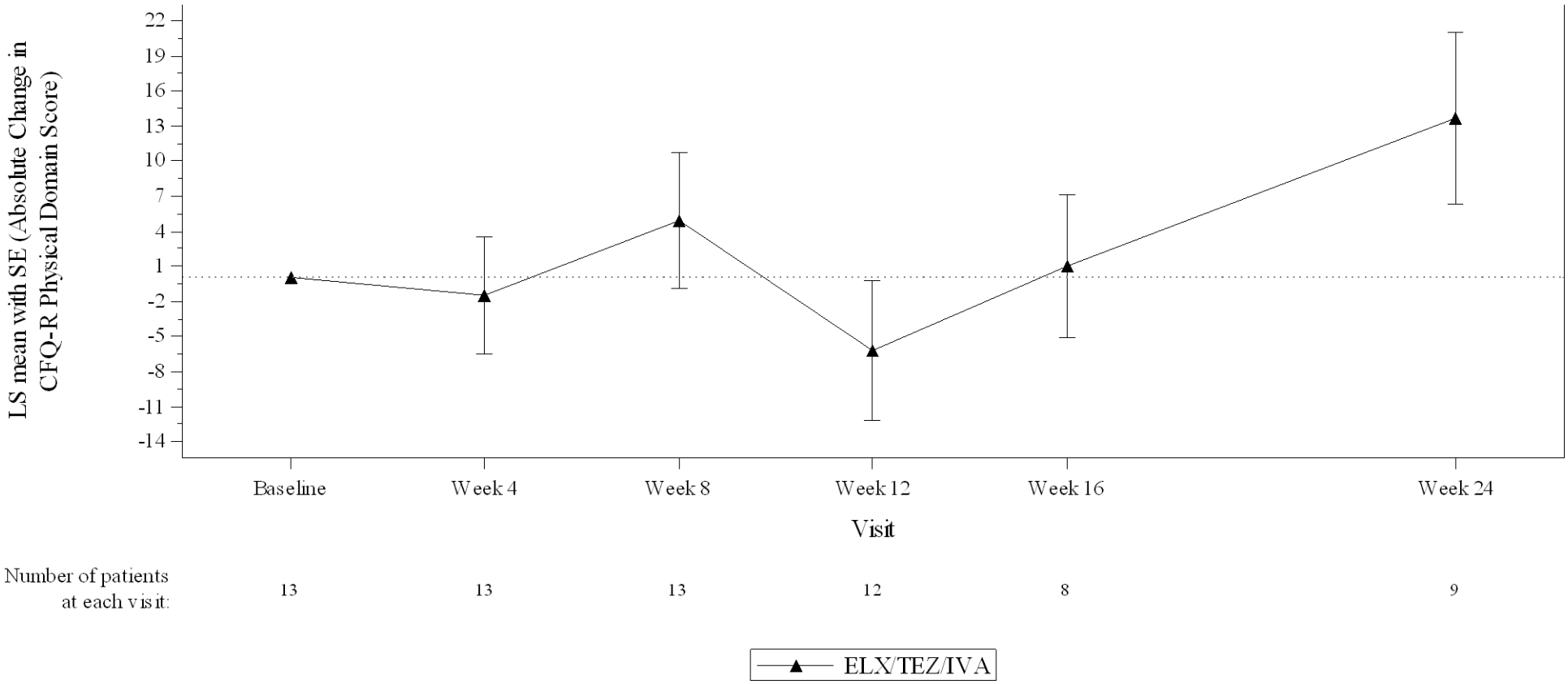
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



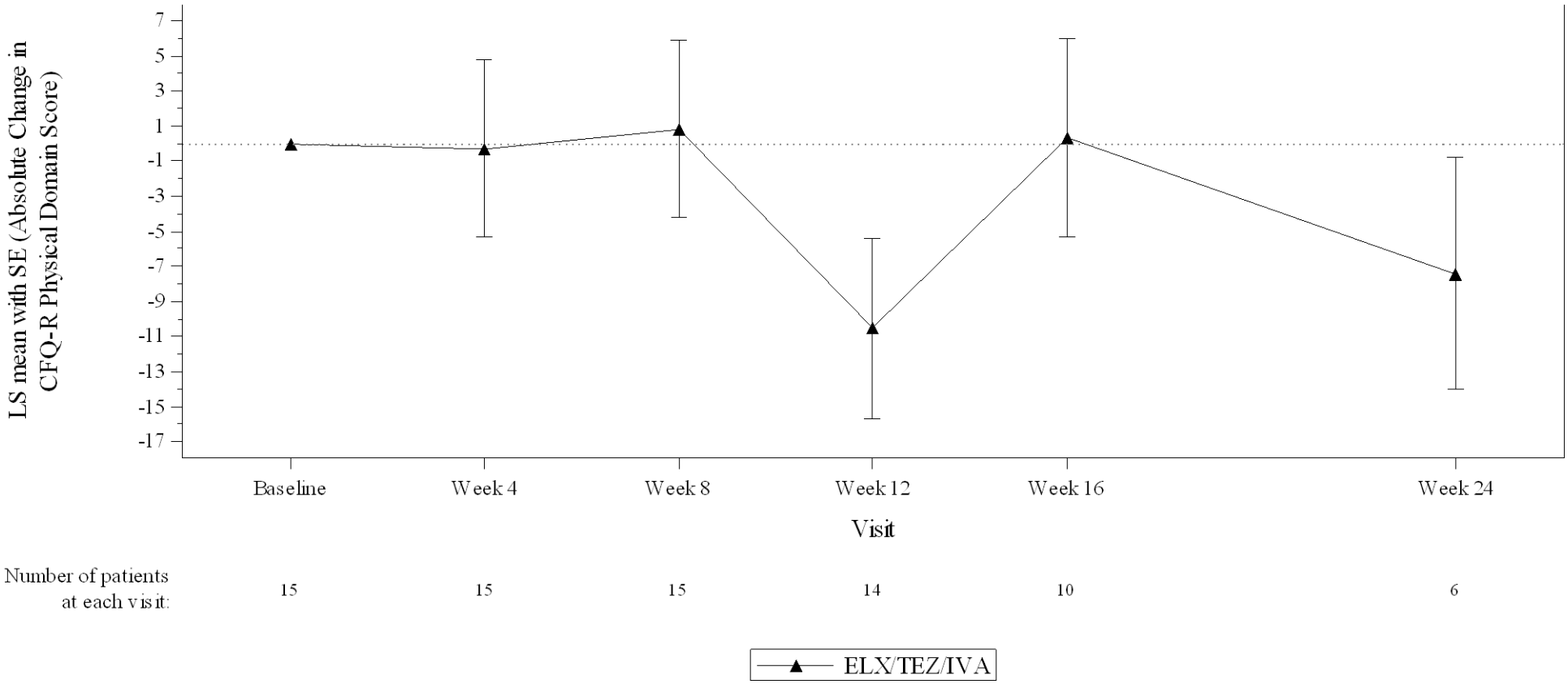
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



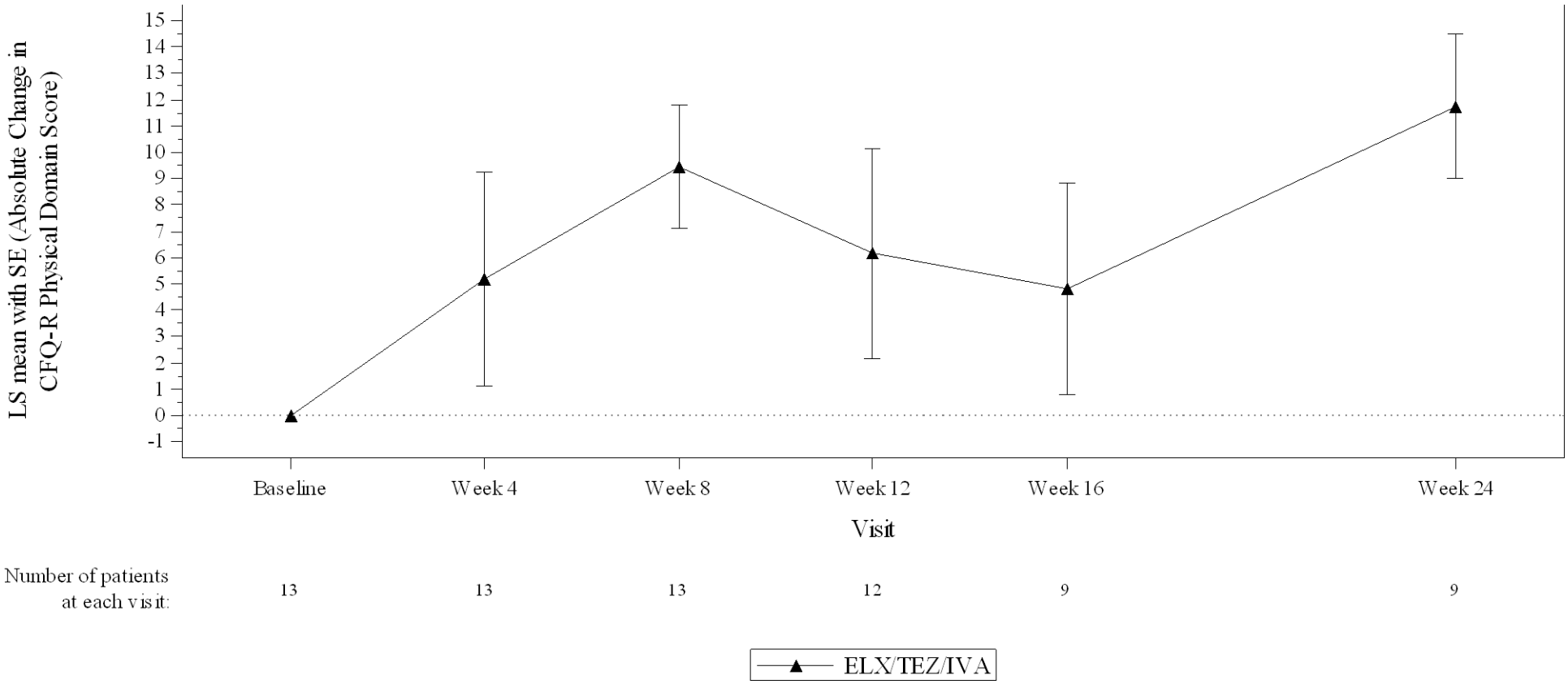
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at Baseline <30kg



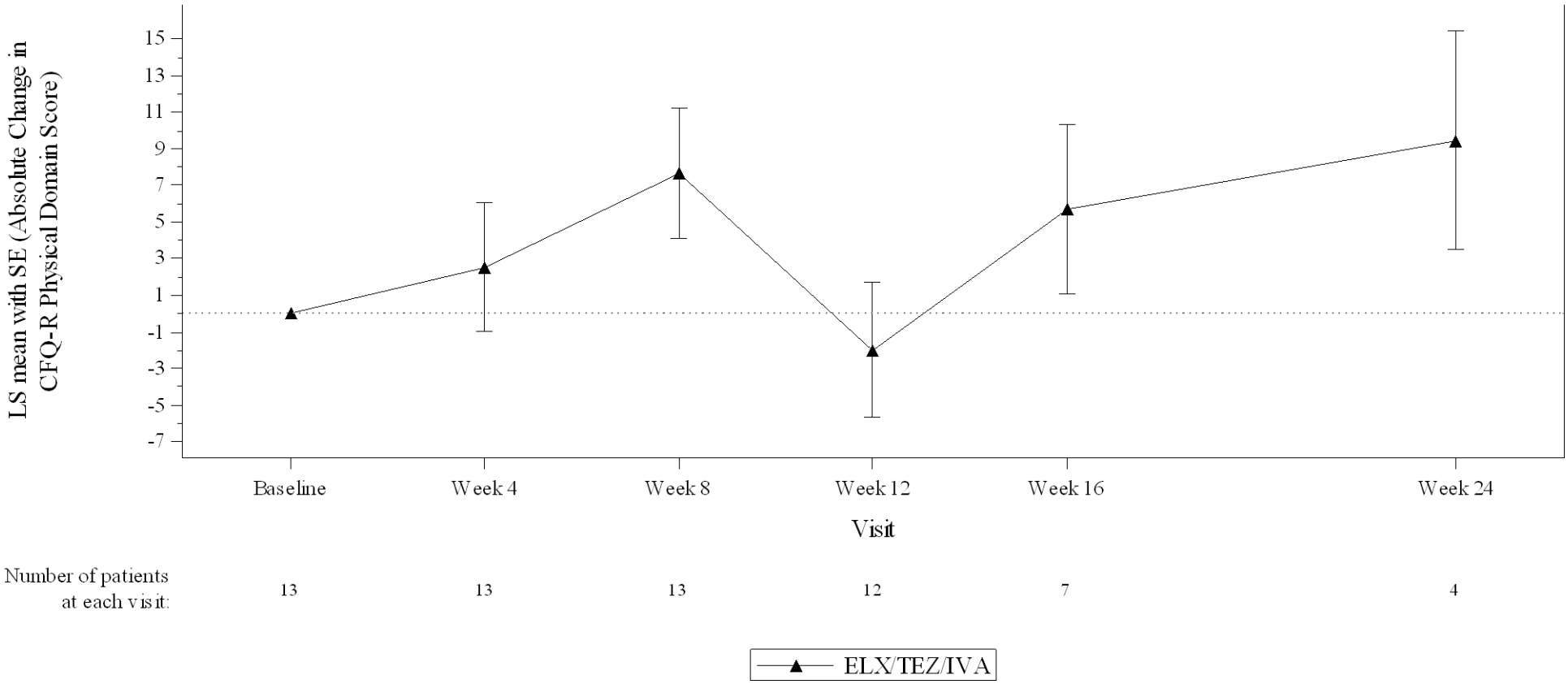
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at Baseline ≥30kg



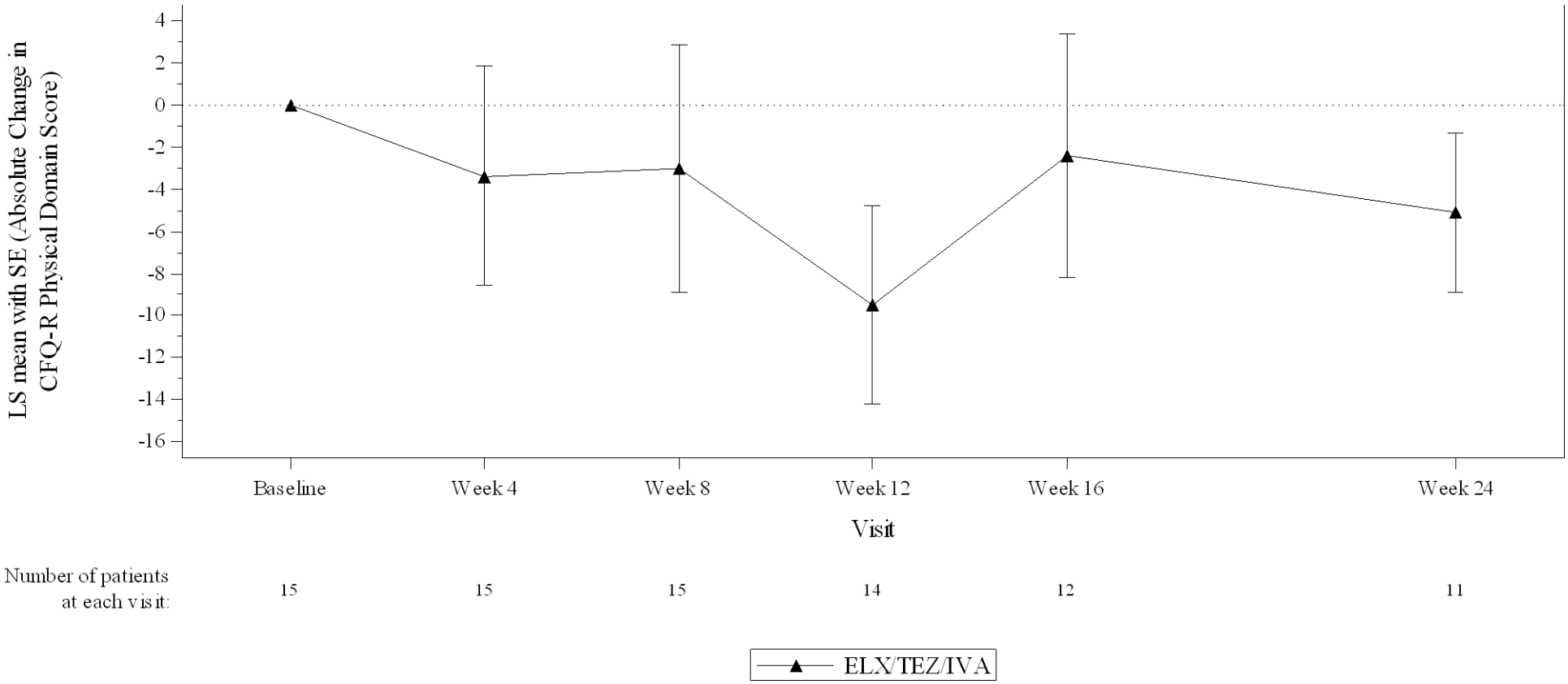
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



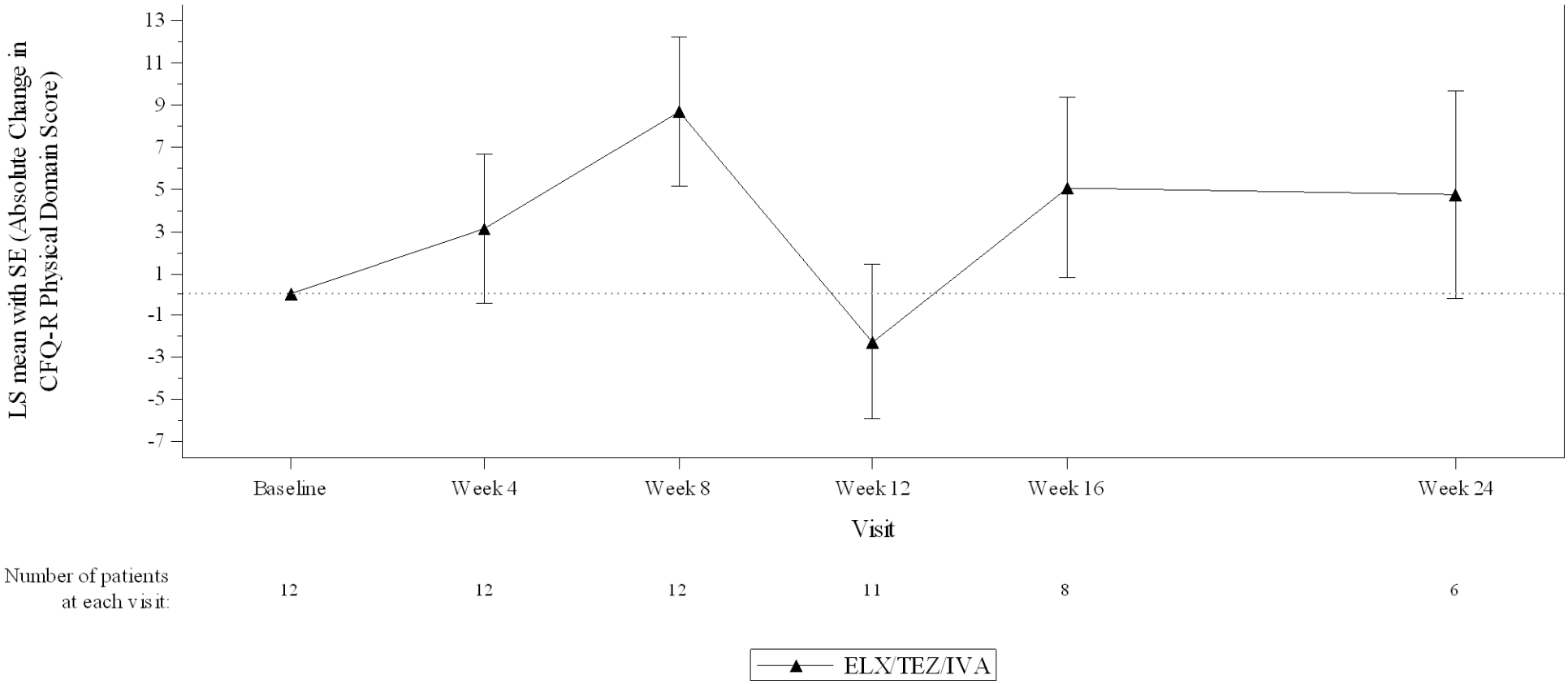
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



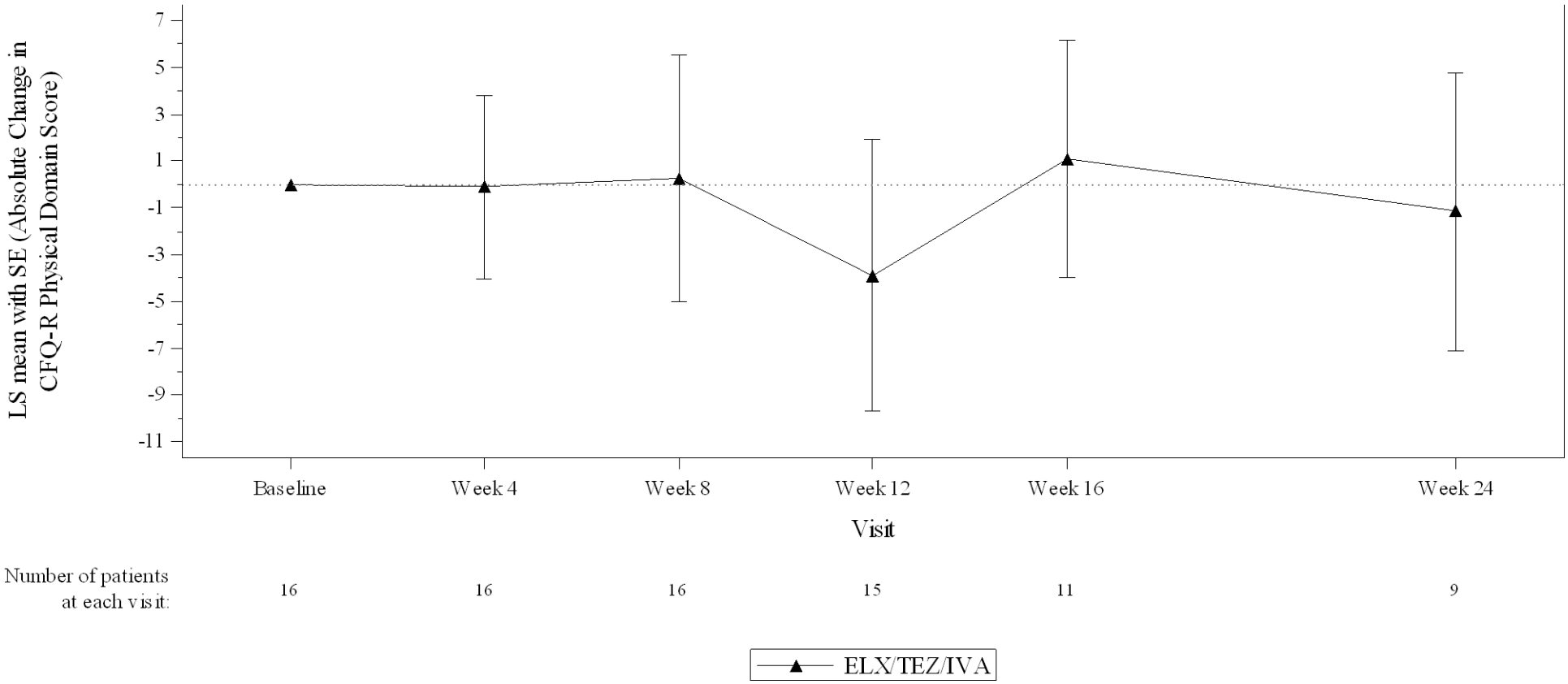
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

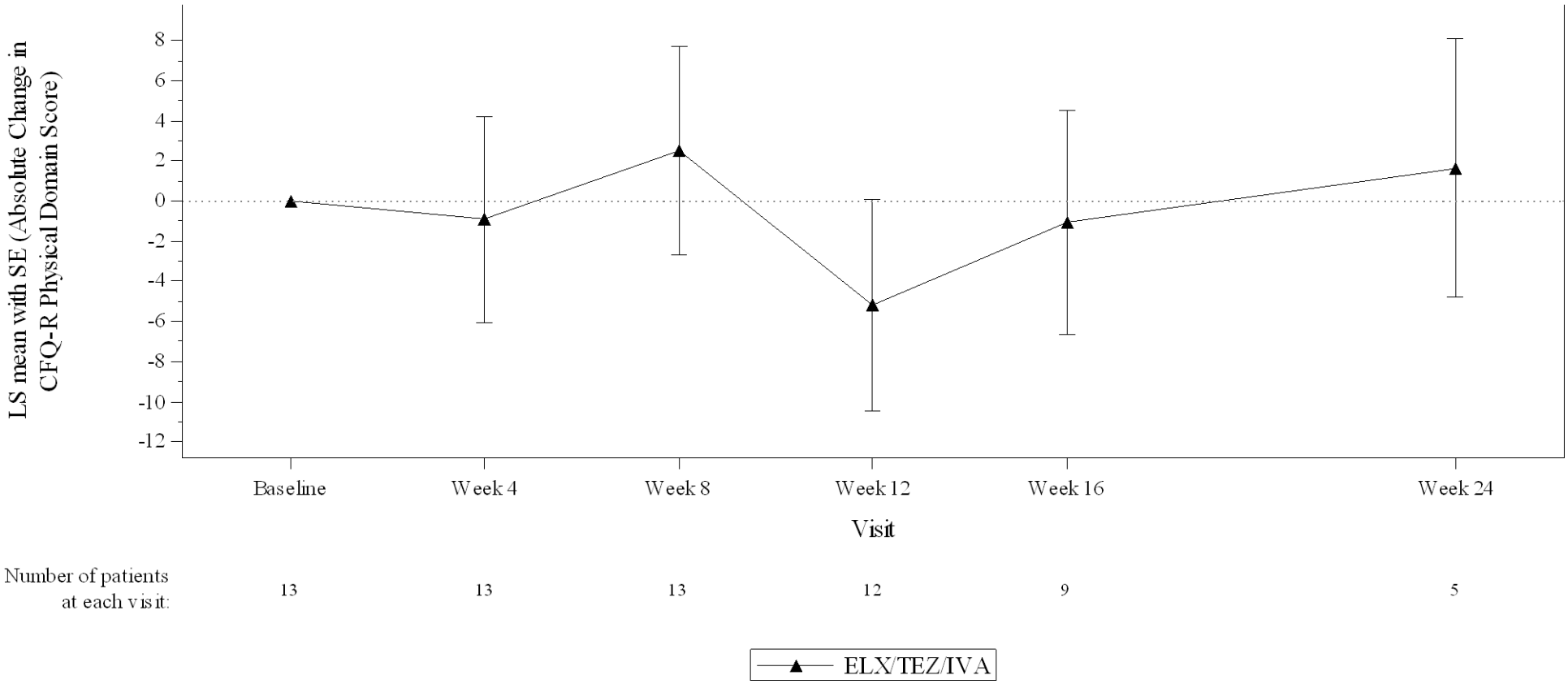
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

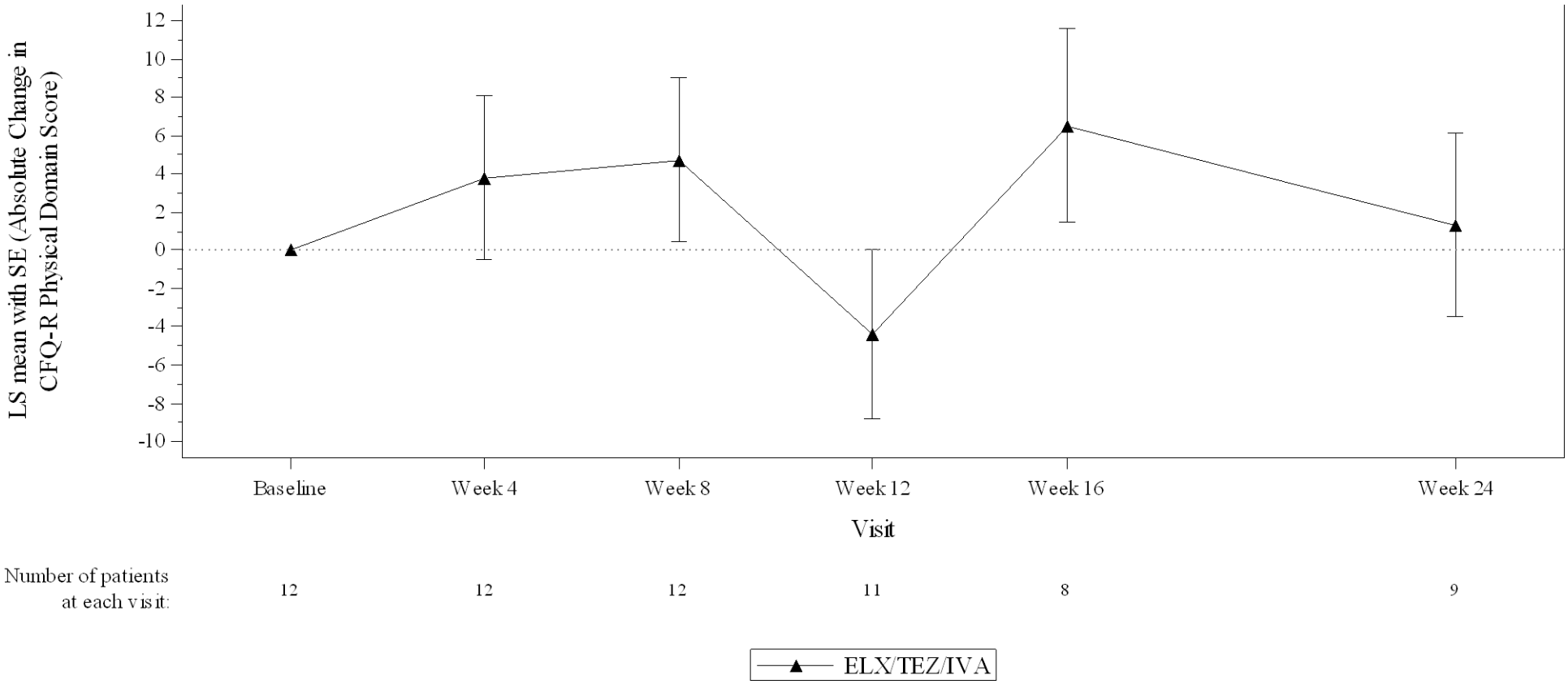
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI2.5 at baseline <10



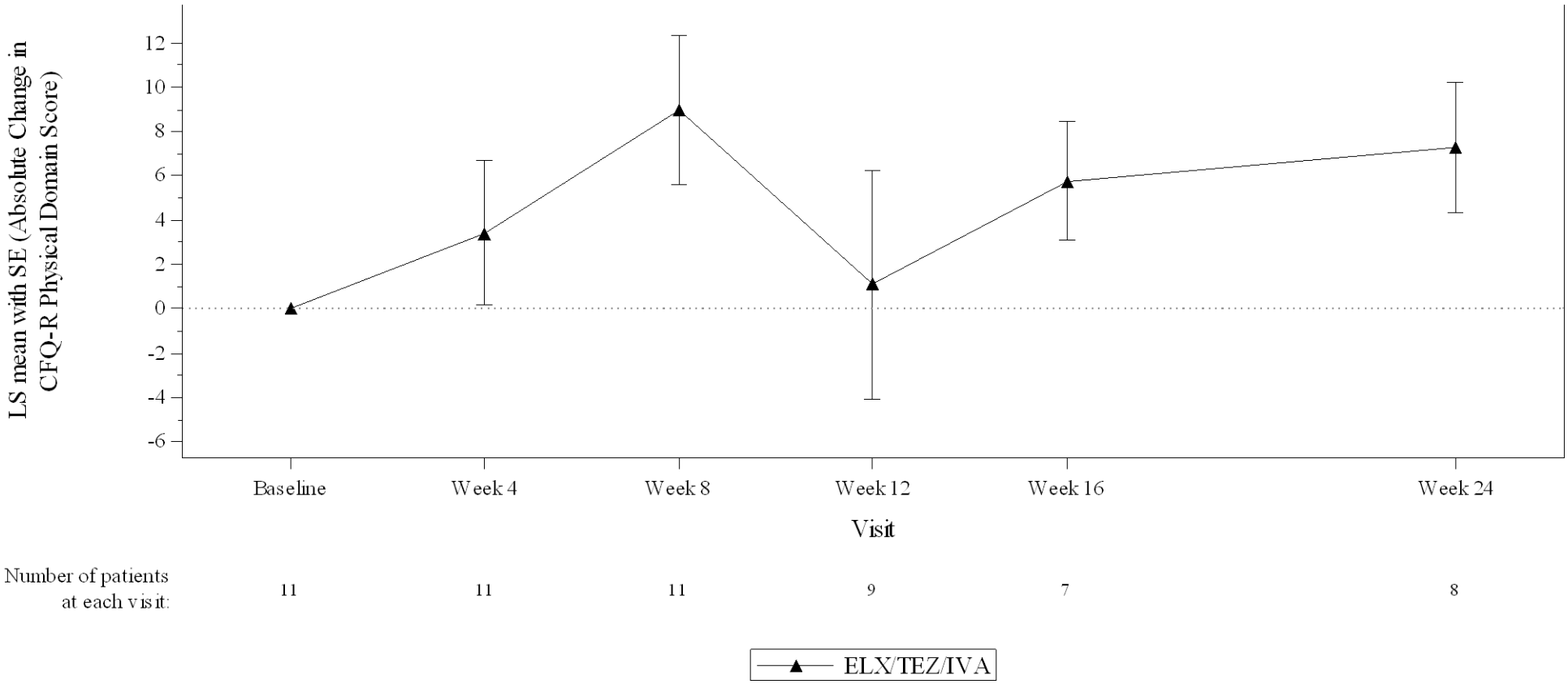
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI2.5 at baseline ≥10



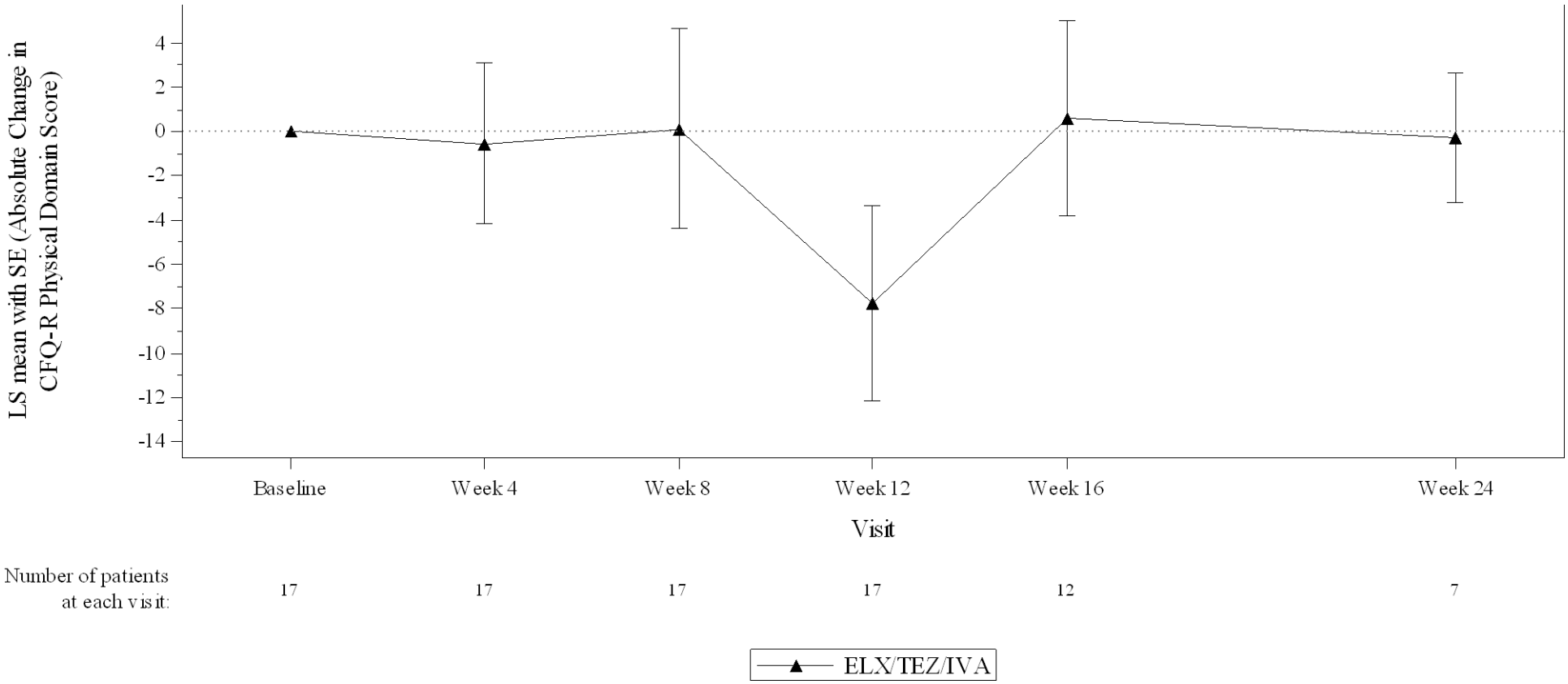
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



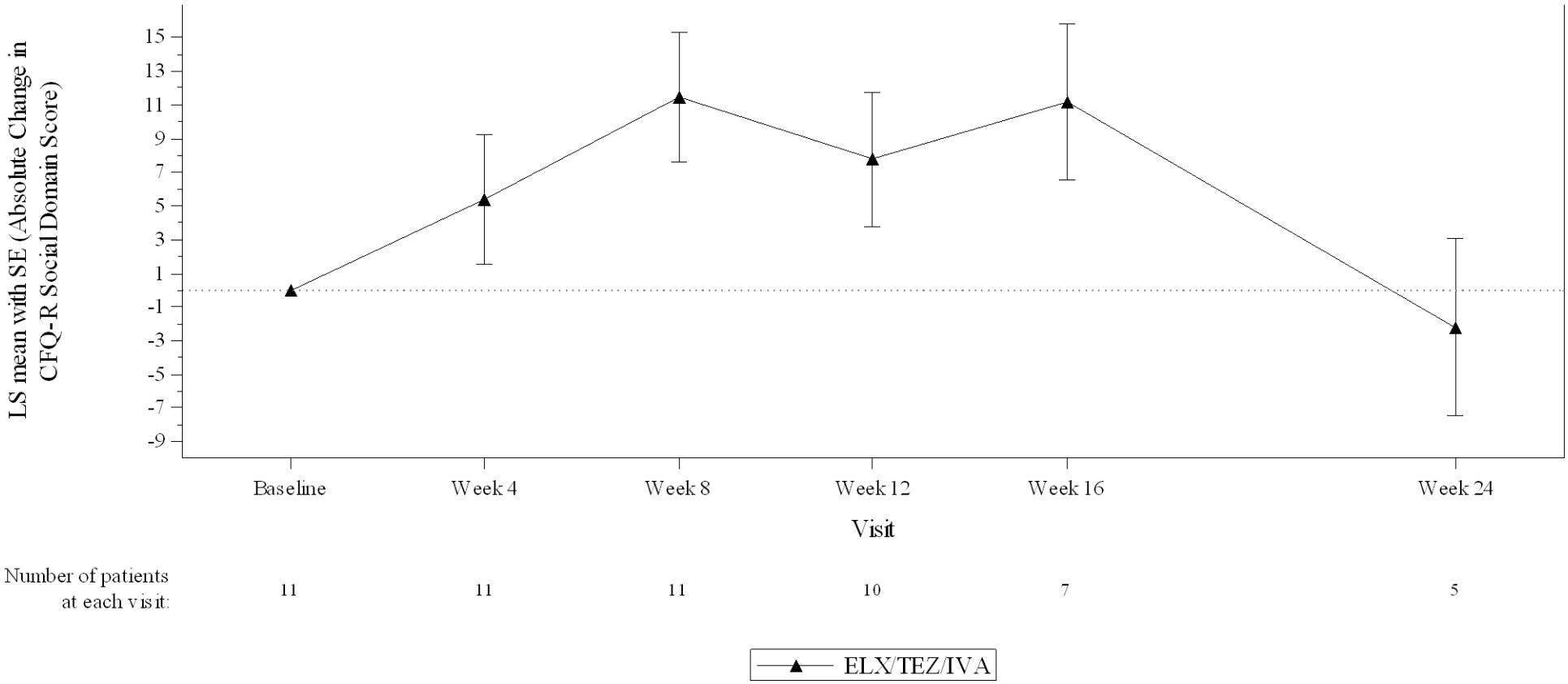
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



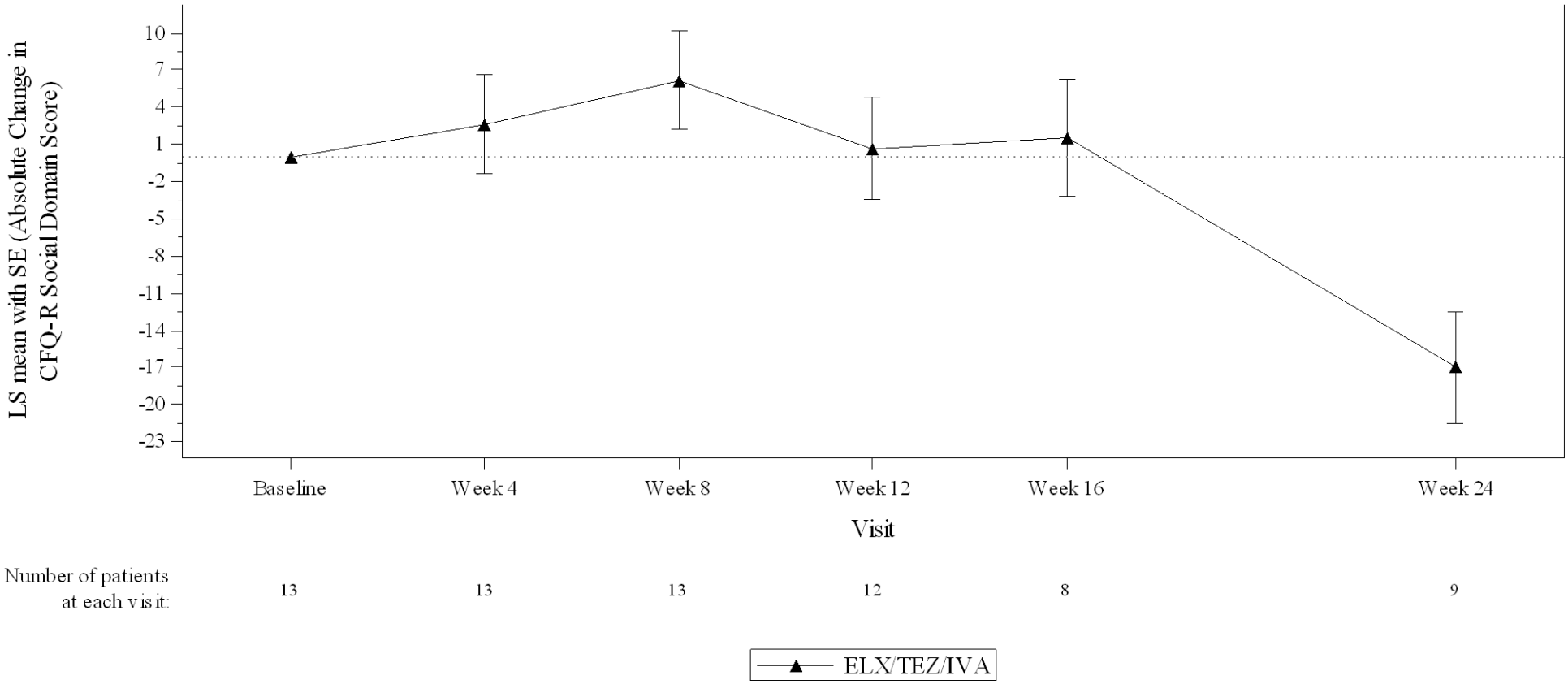
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



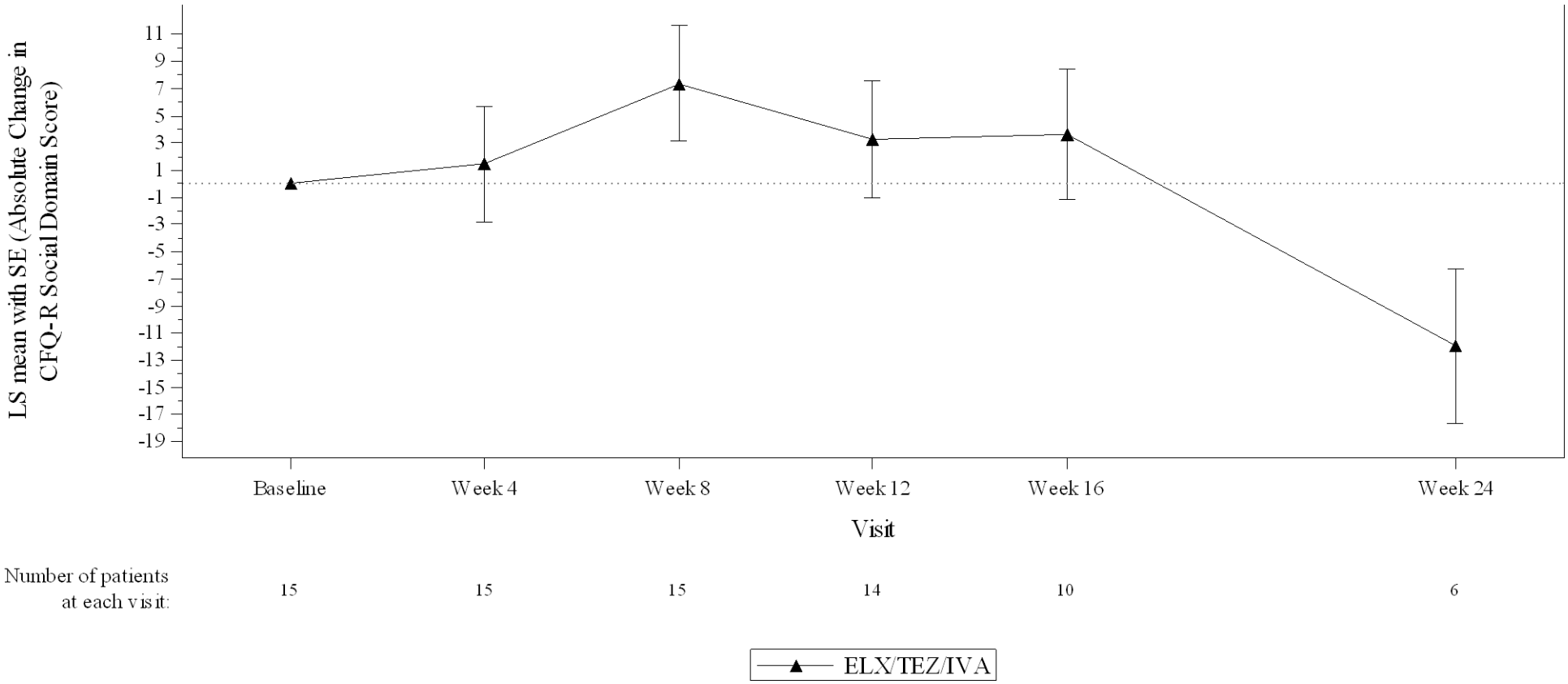
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



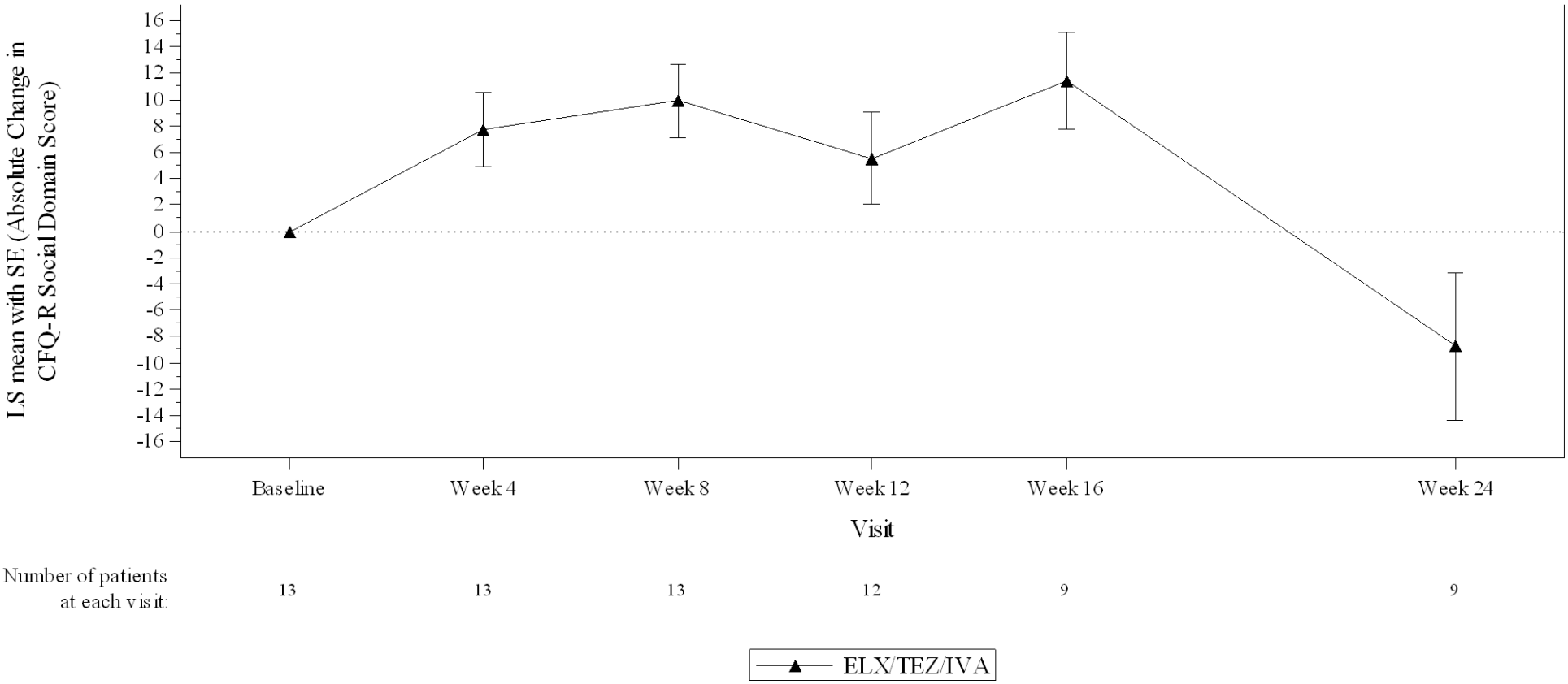
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Weight at Baseline <30kg



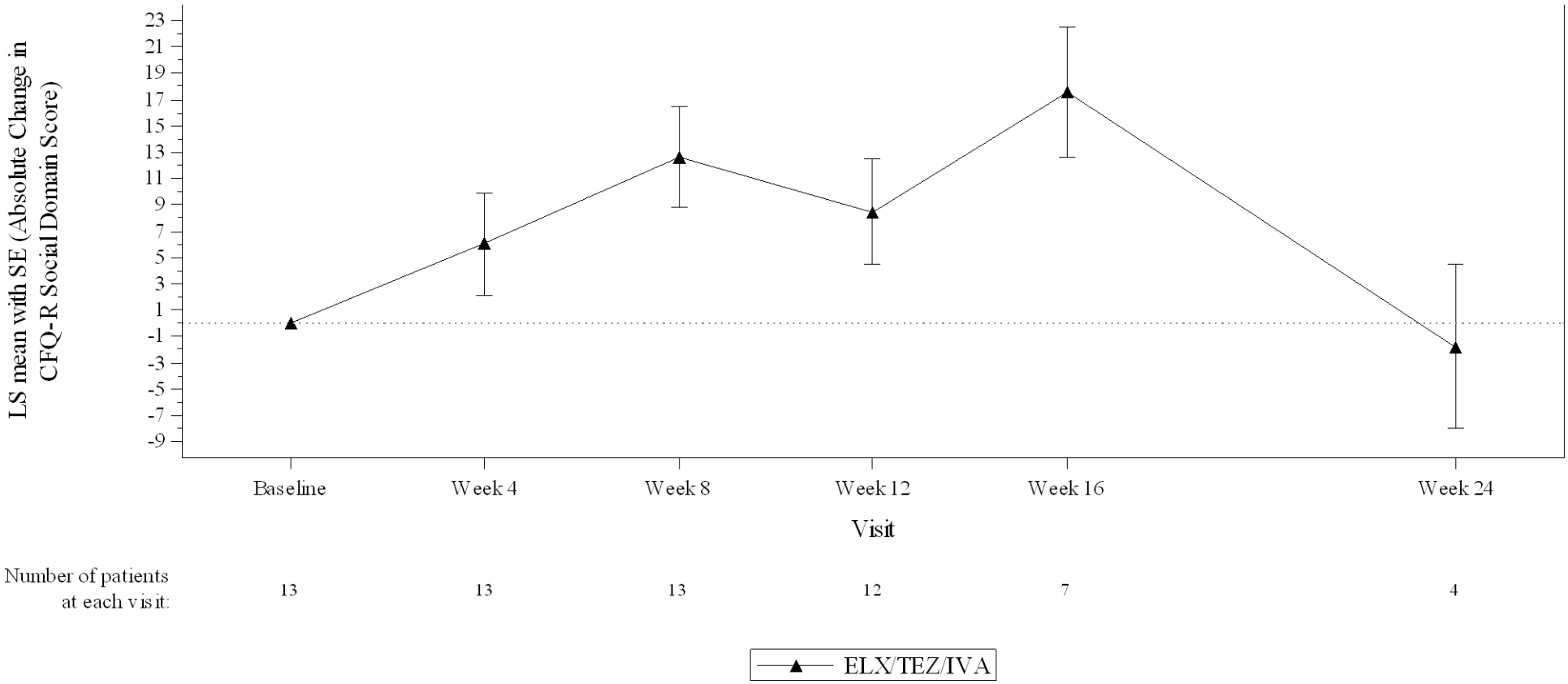
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Weight at Baseline ≥30kg



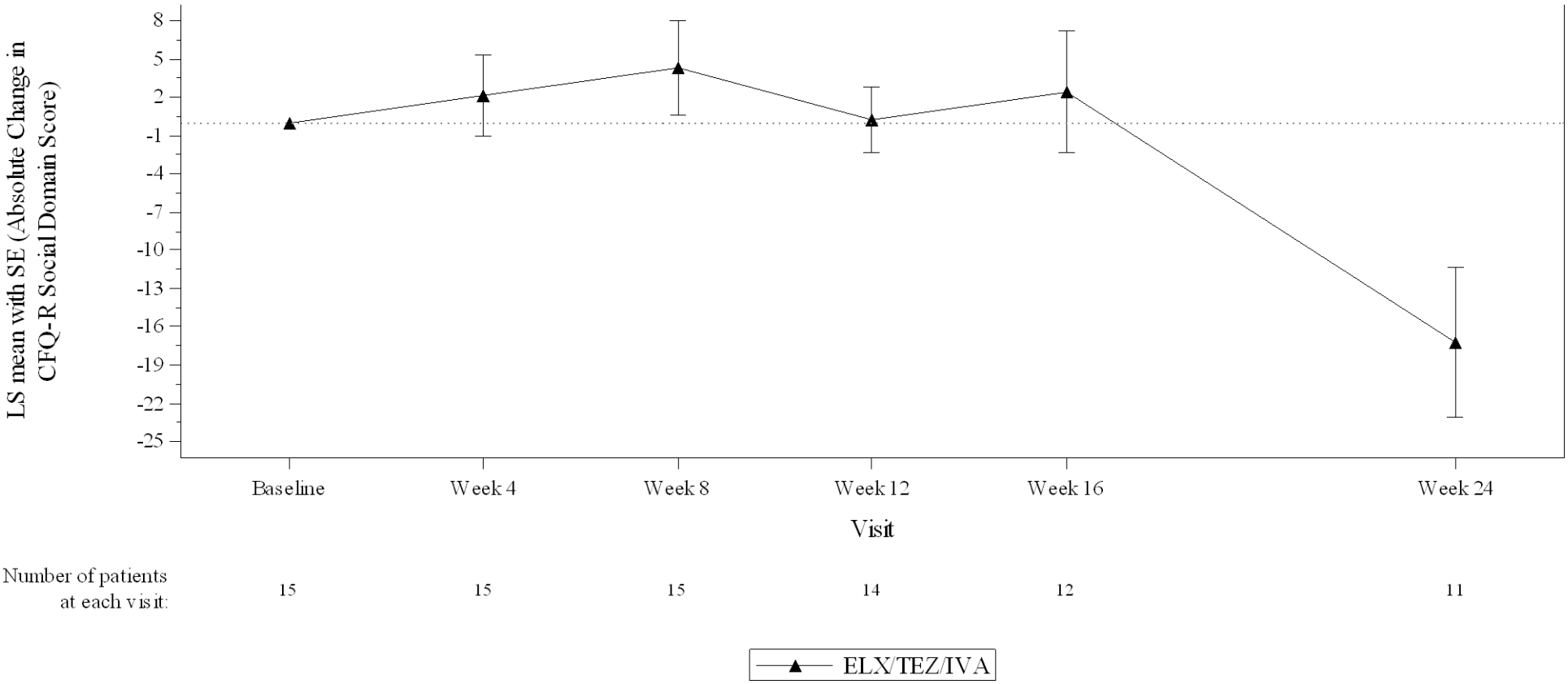
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



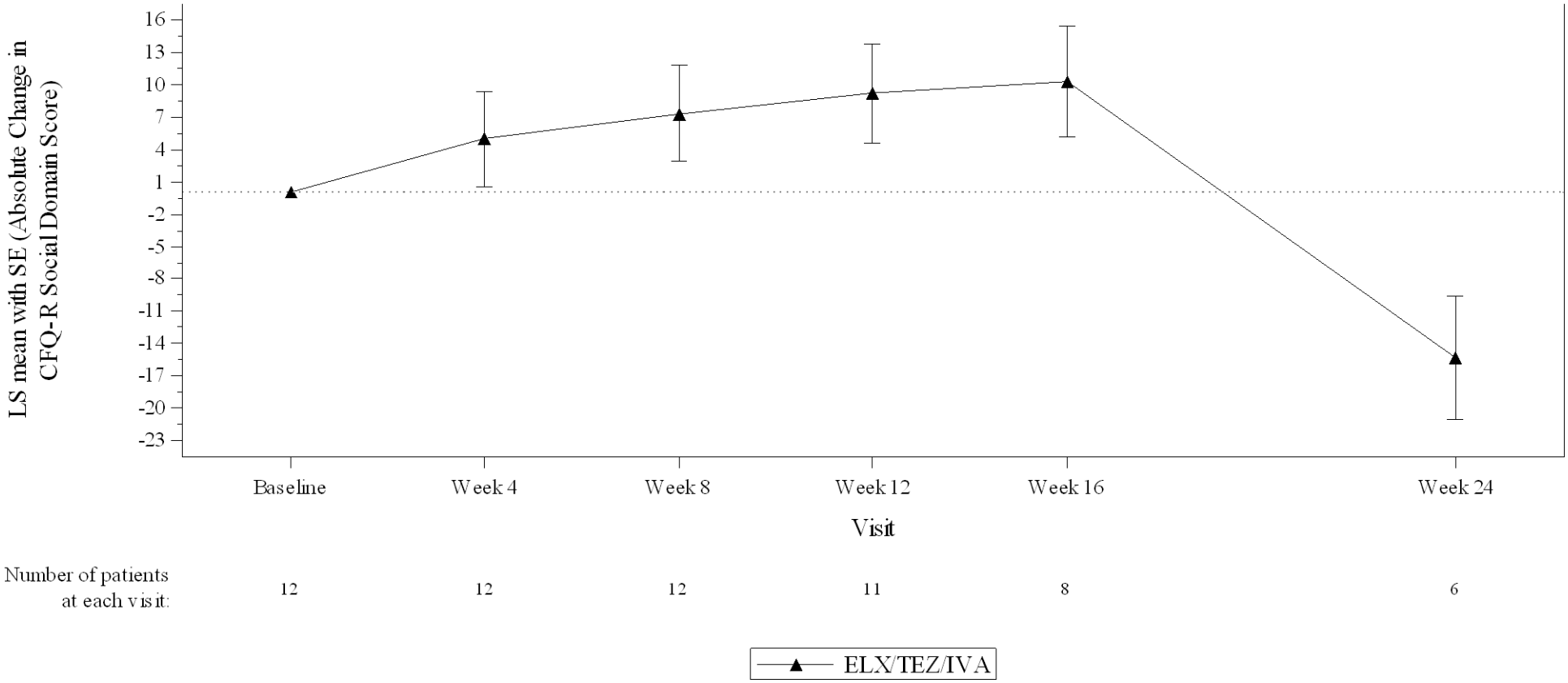
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



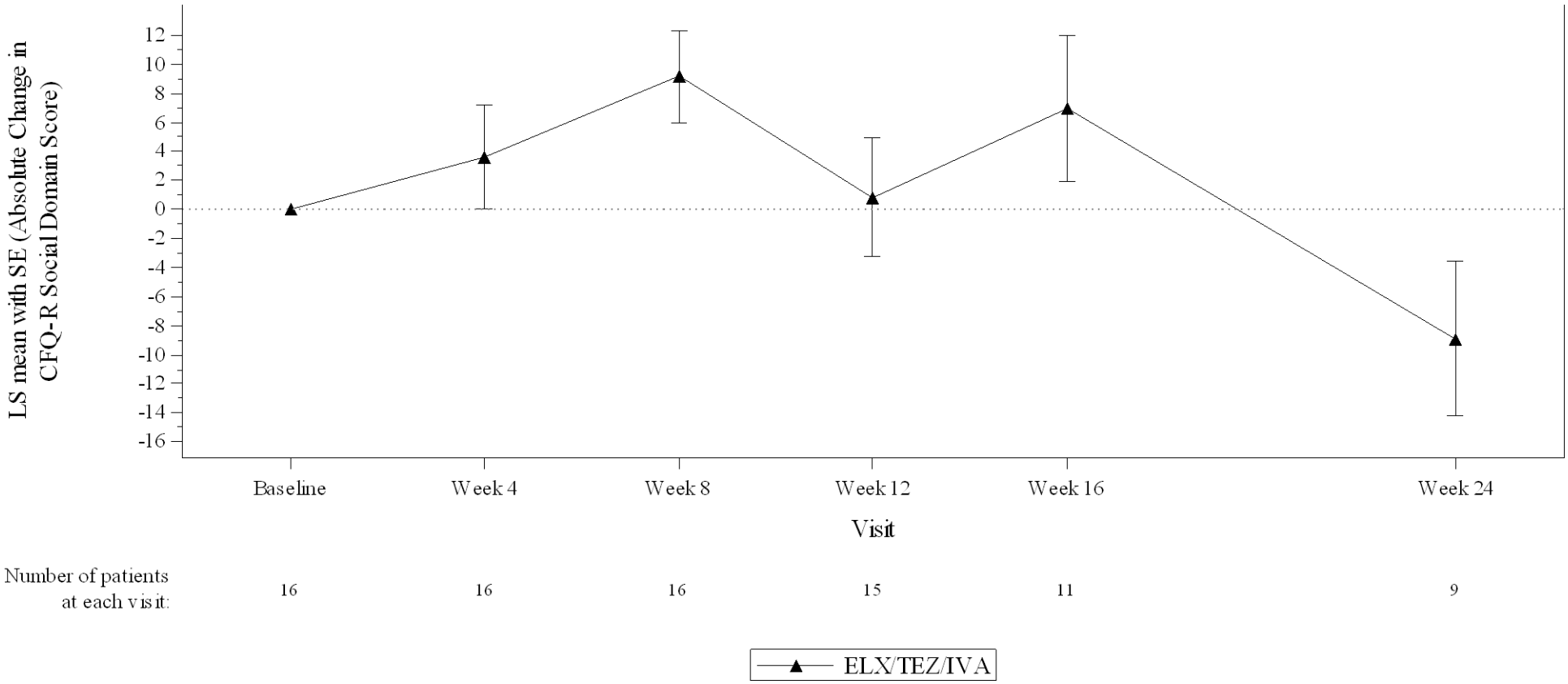
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

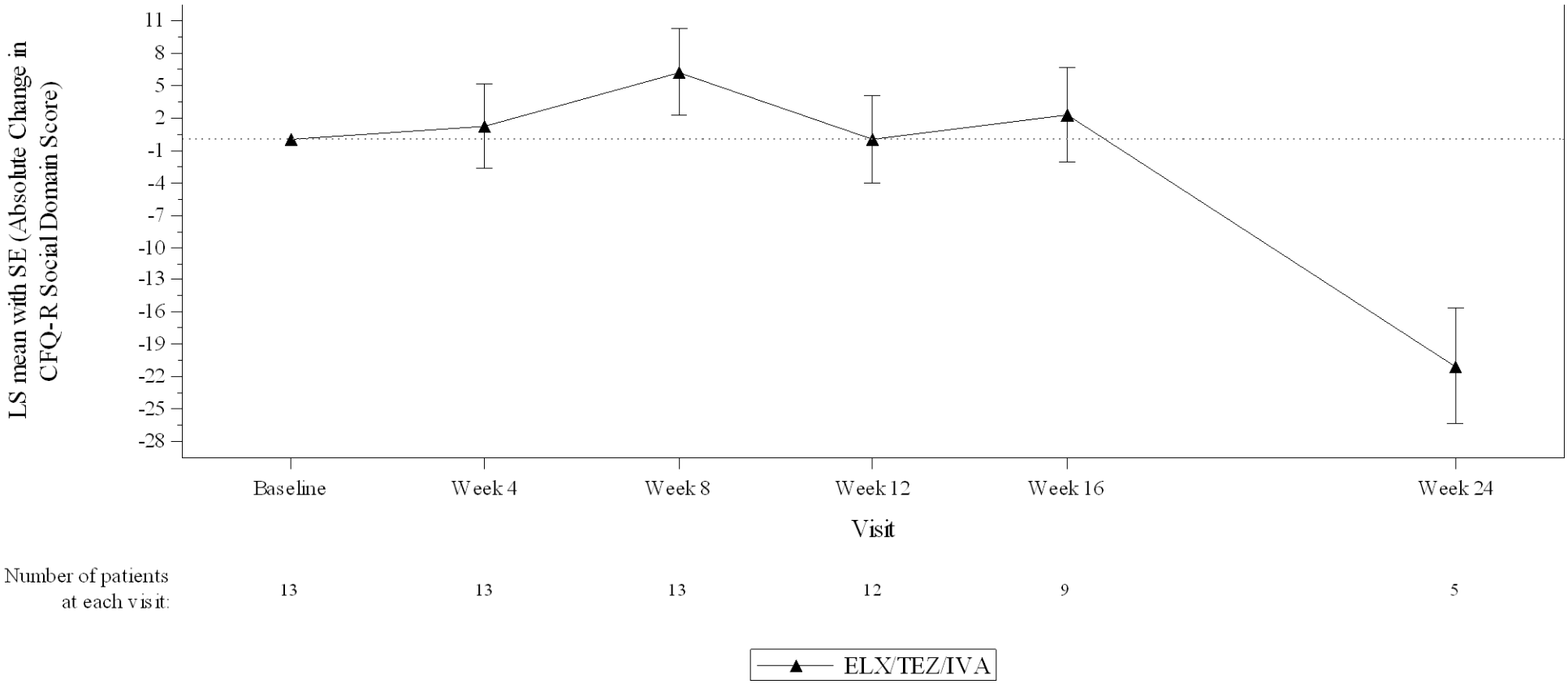
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

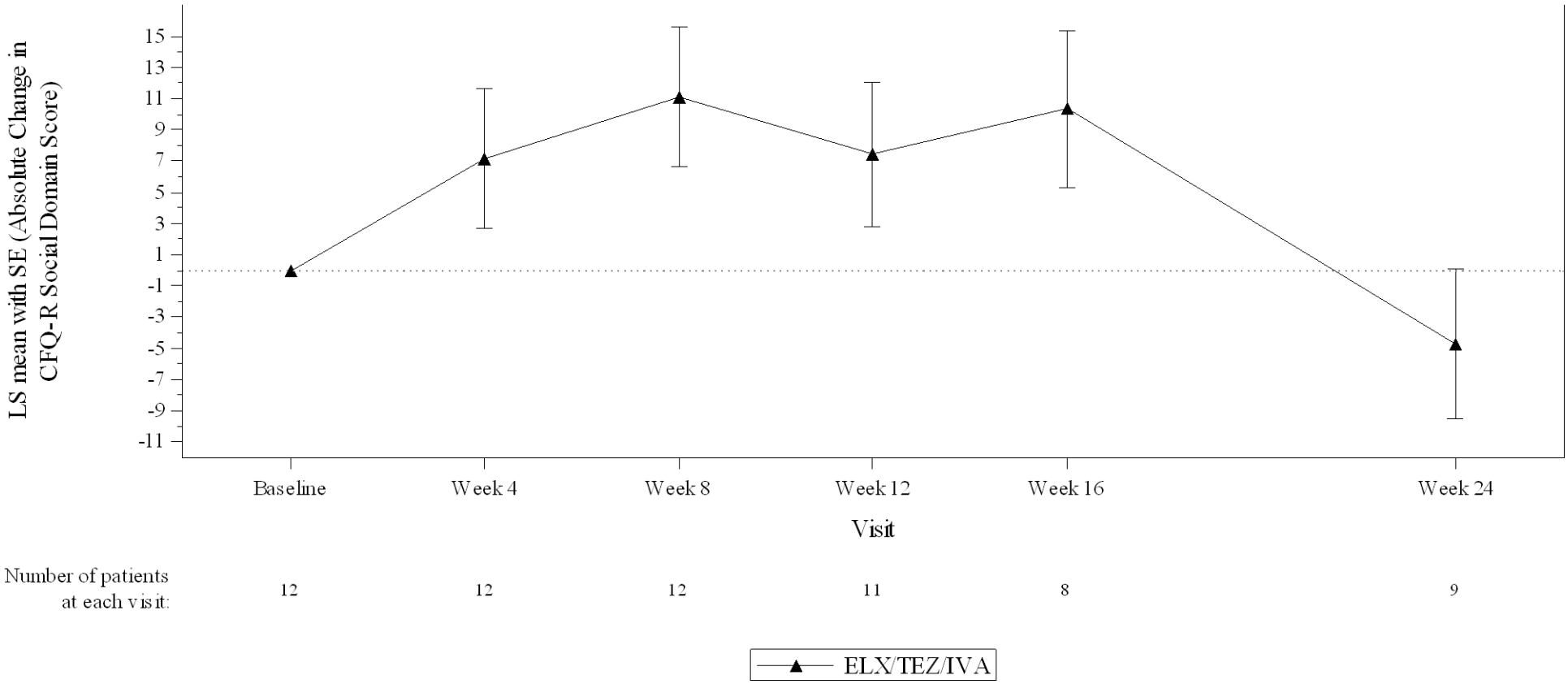
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
LCI2.5 at baseline <10



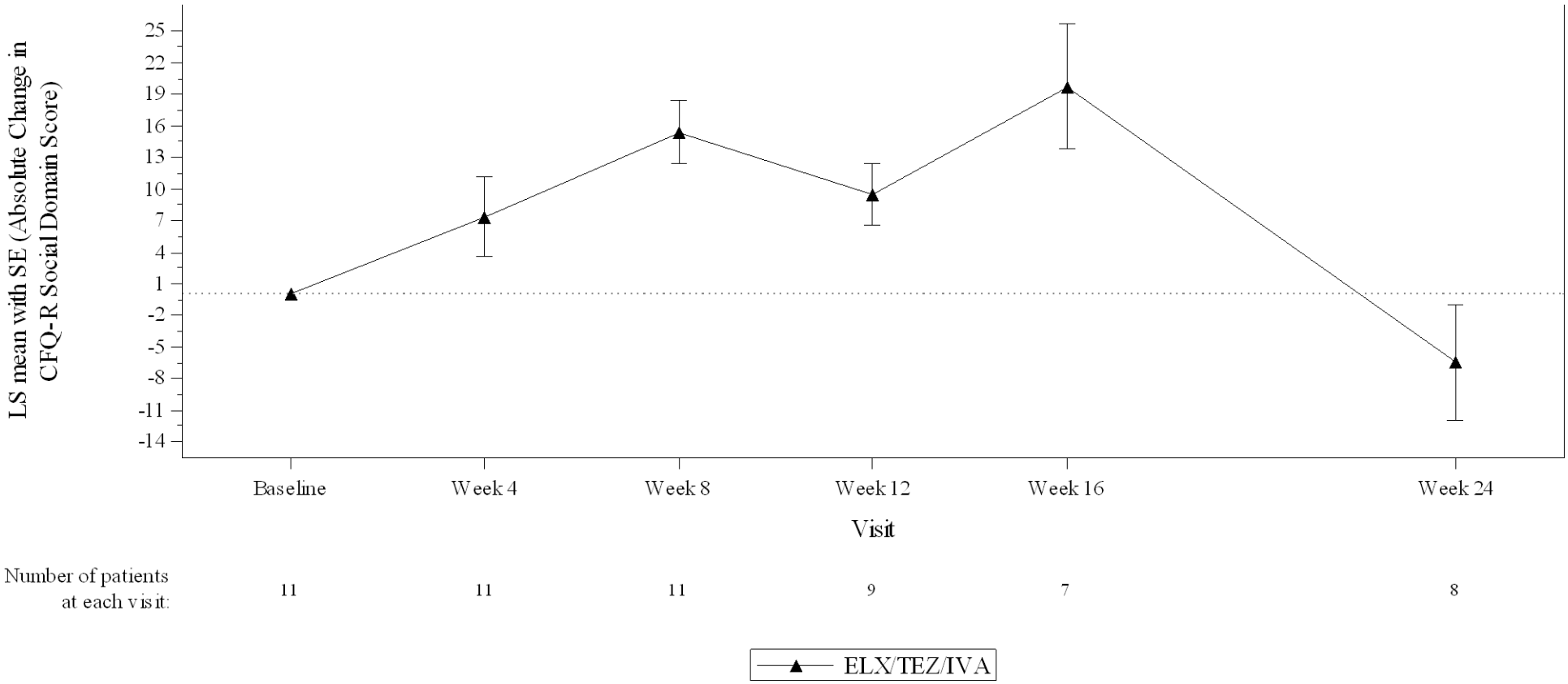
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
LCI2.5 at baseline ≥10



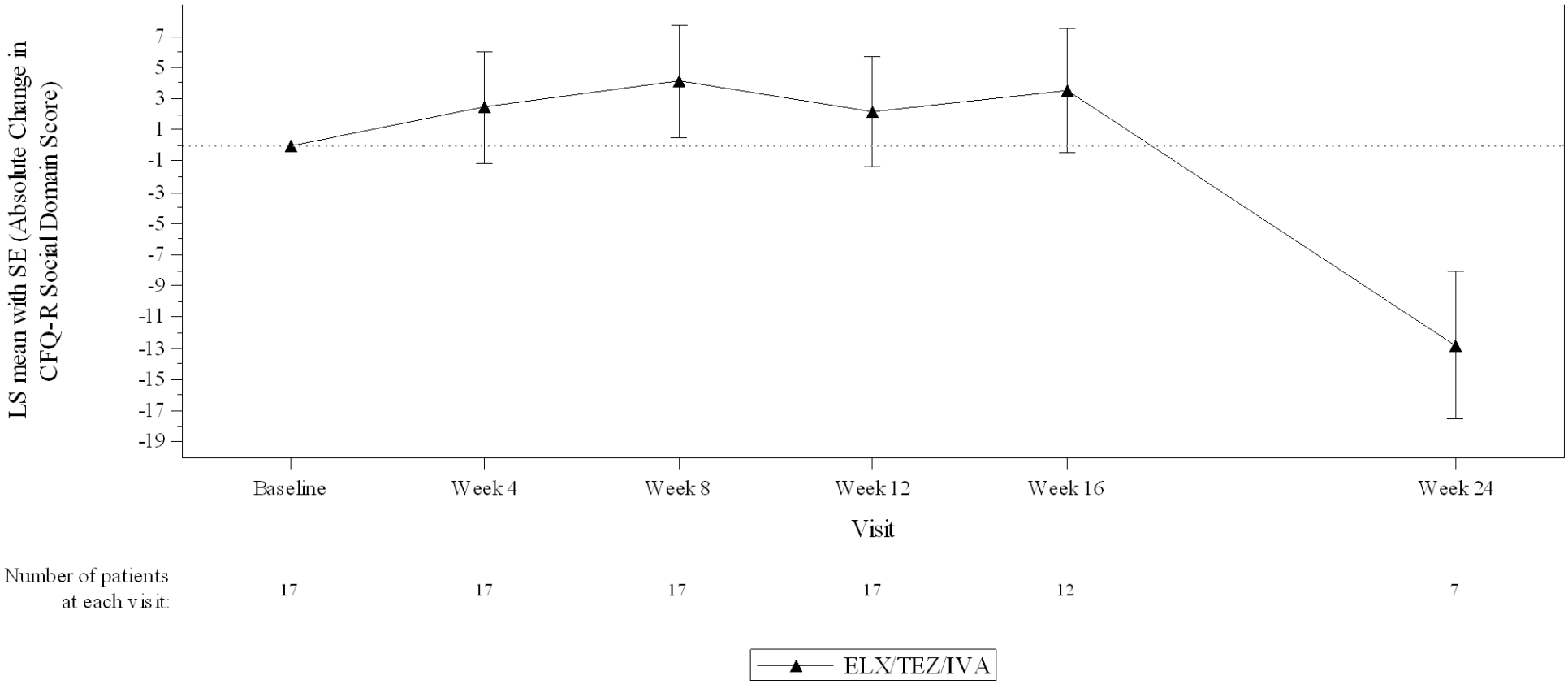
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



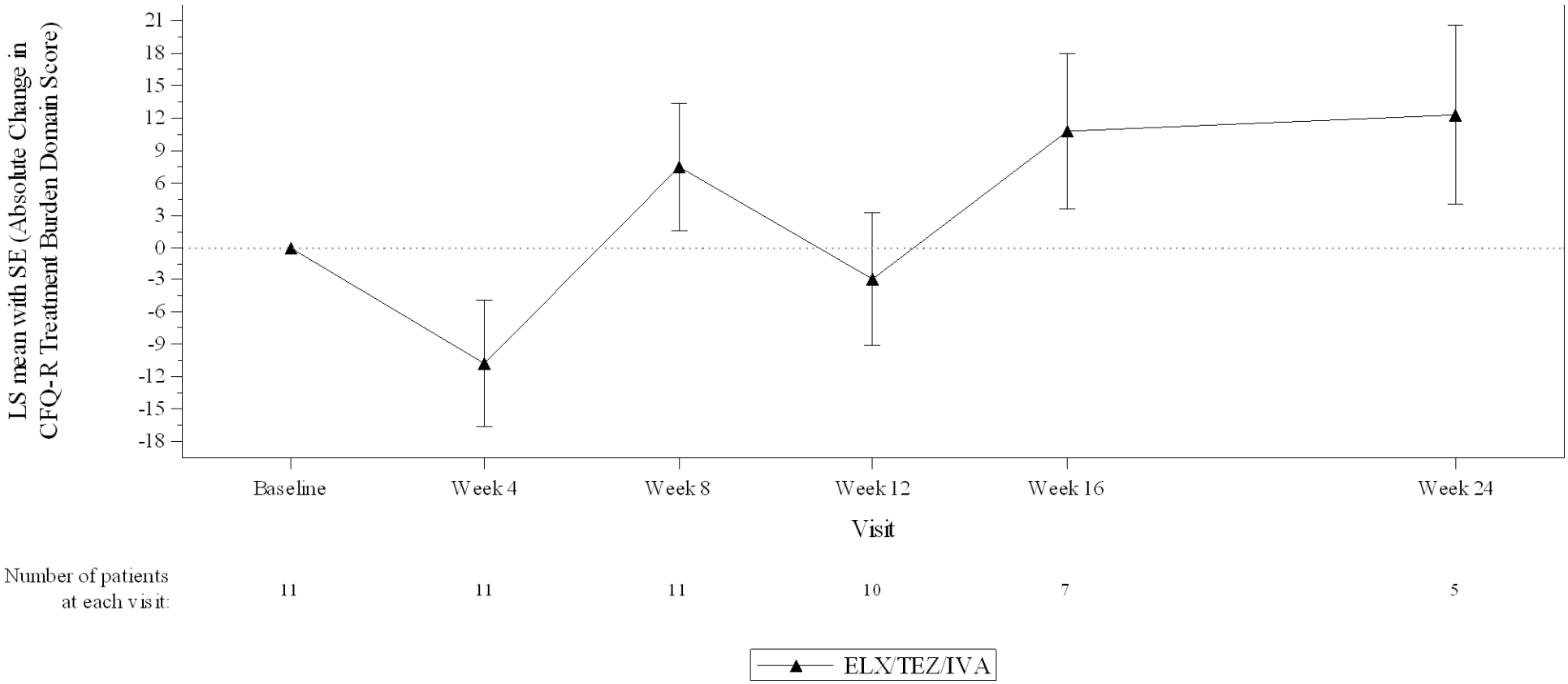
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Social
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



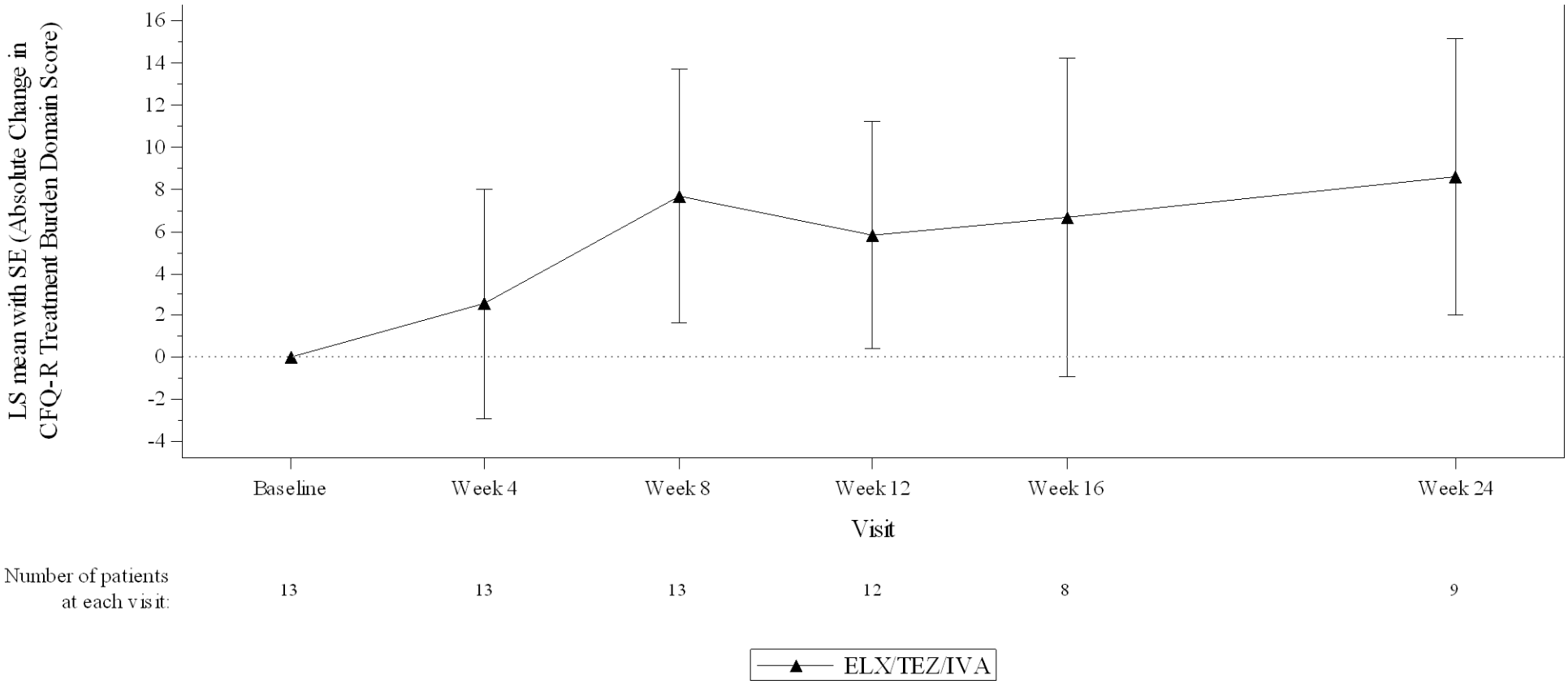
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



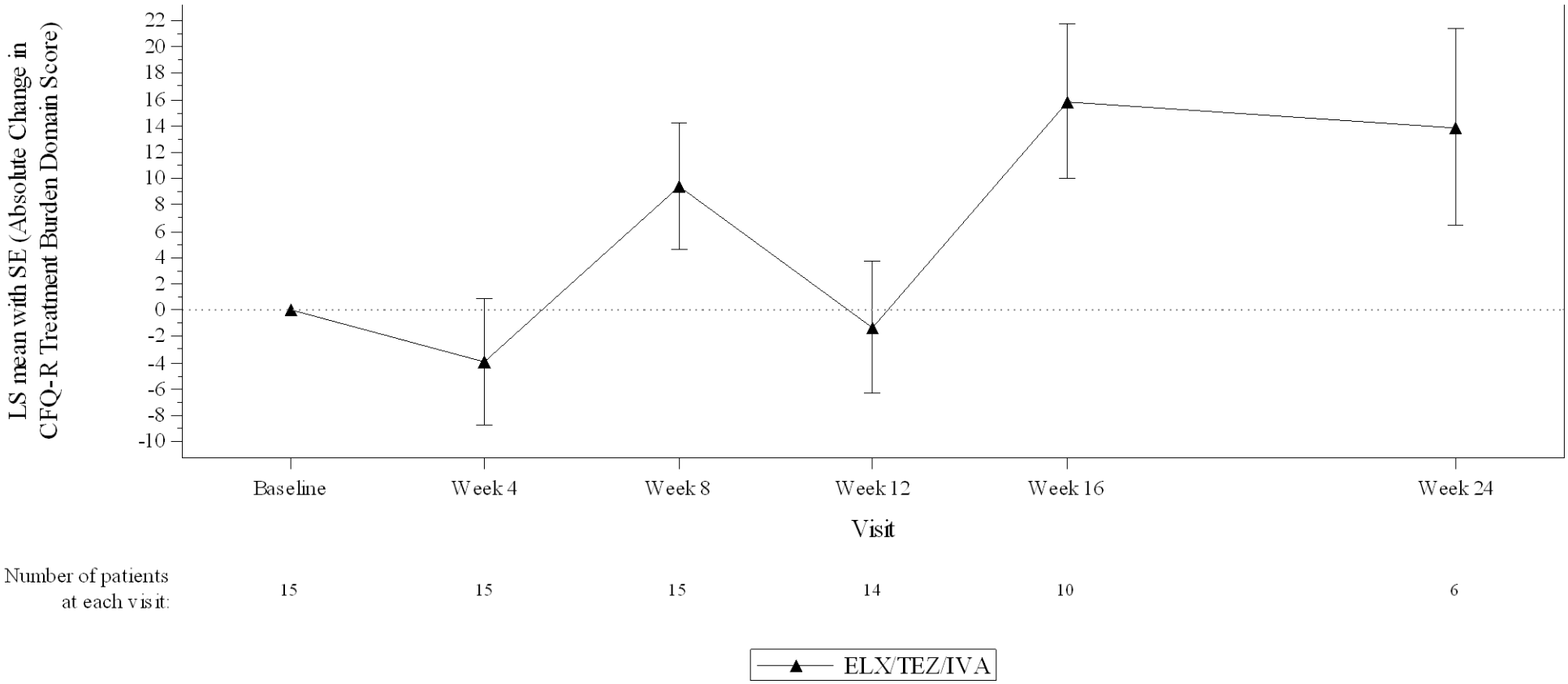
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



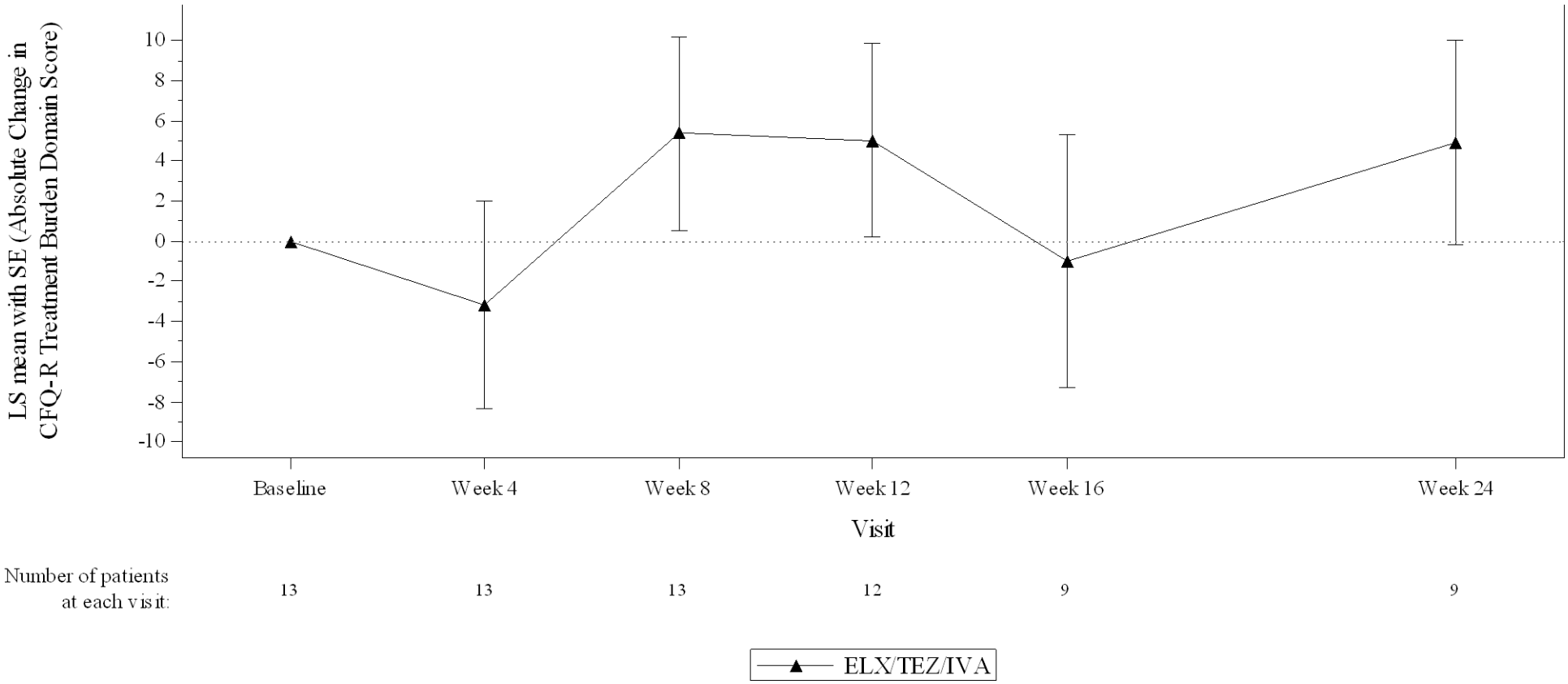
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at Baseline <30kg



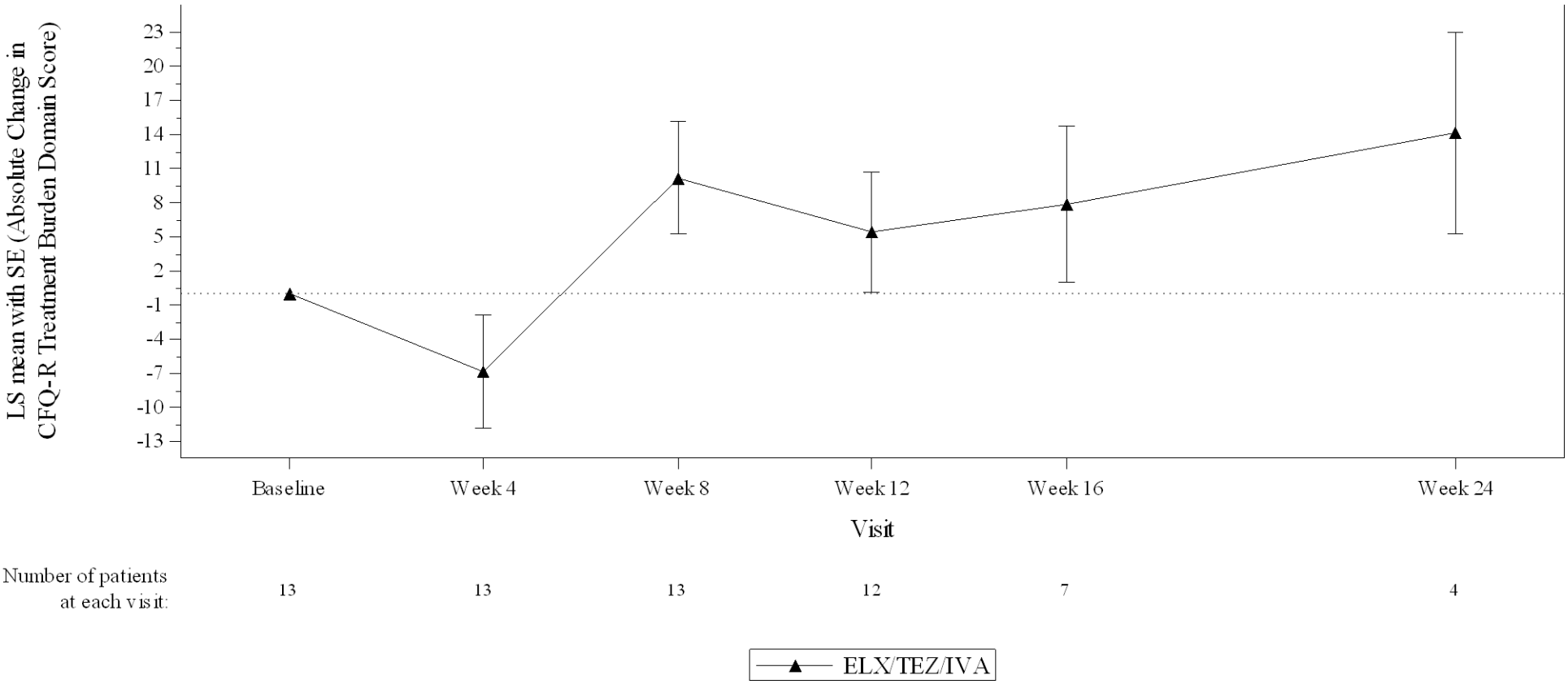
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at Baseline ≥30kg



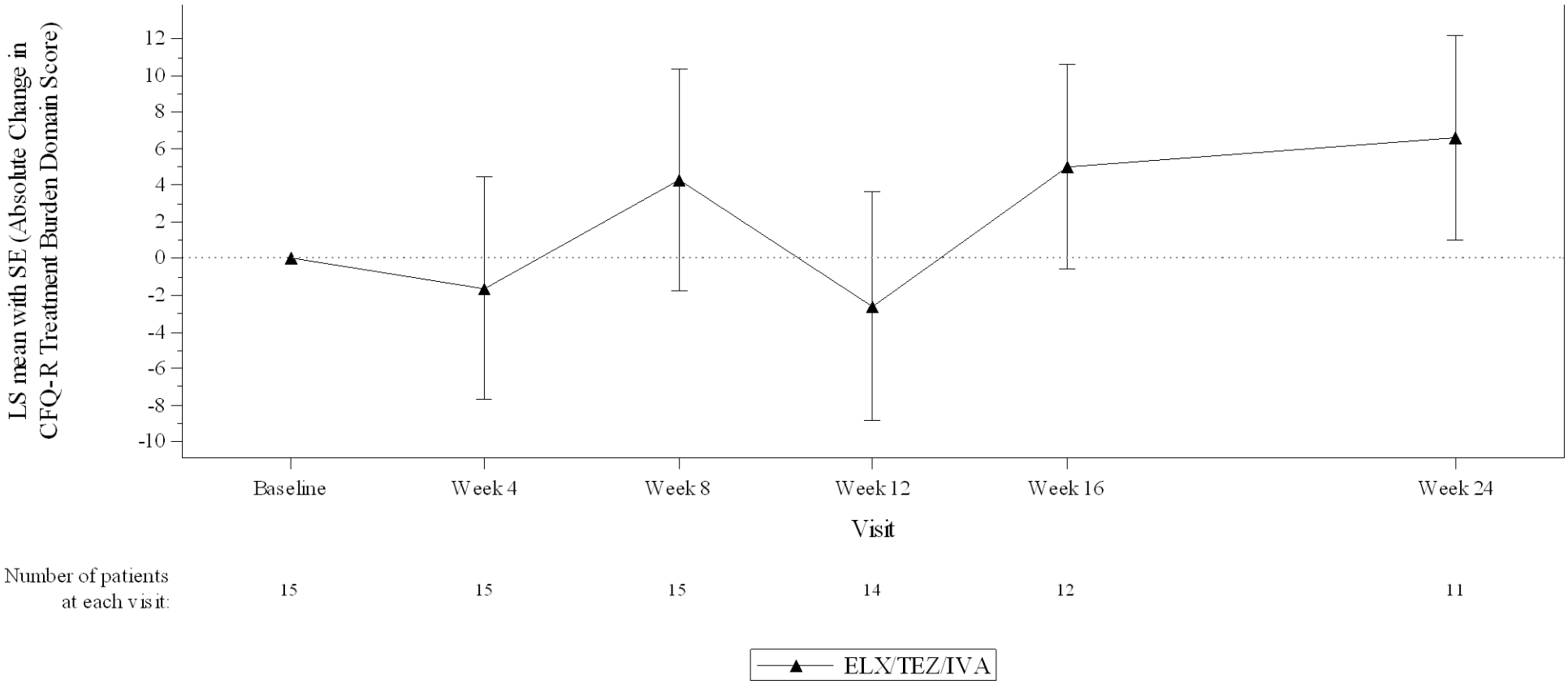
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



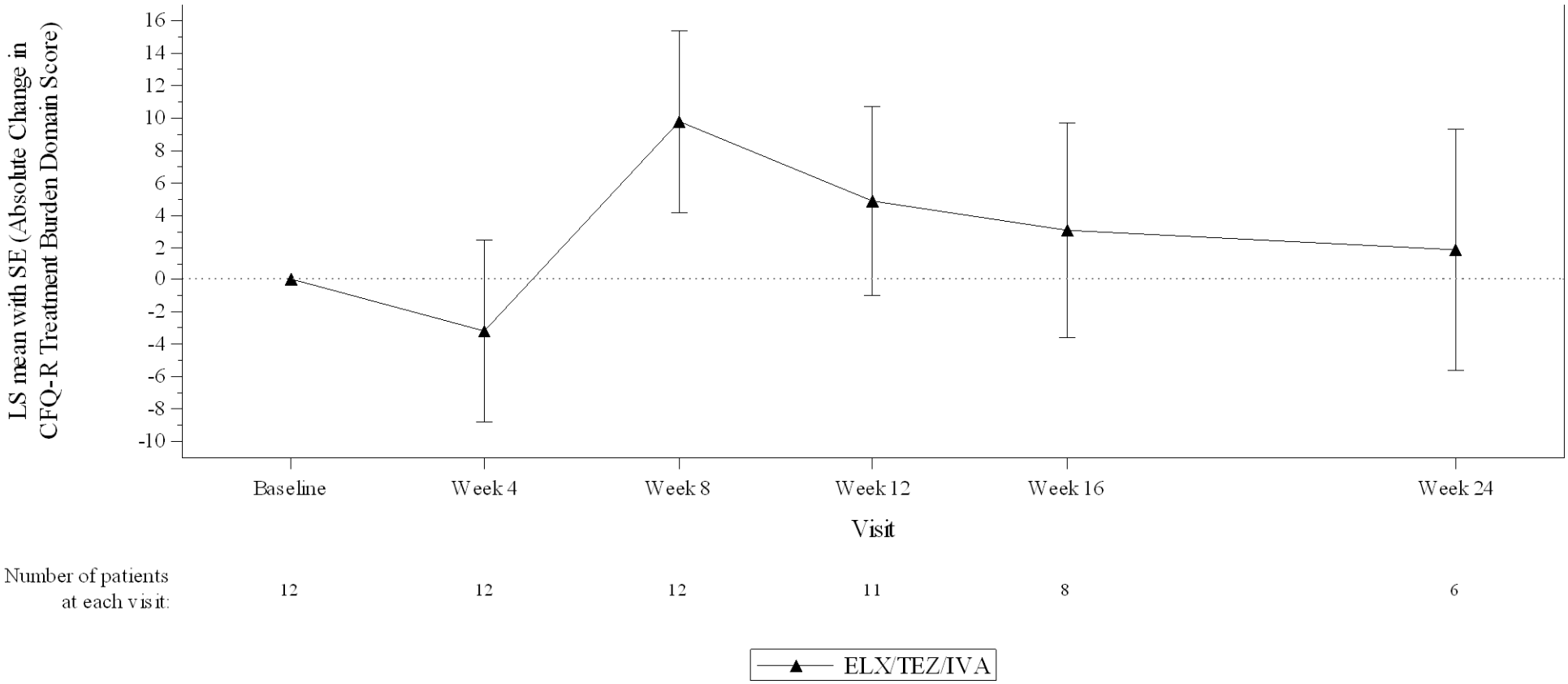
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



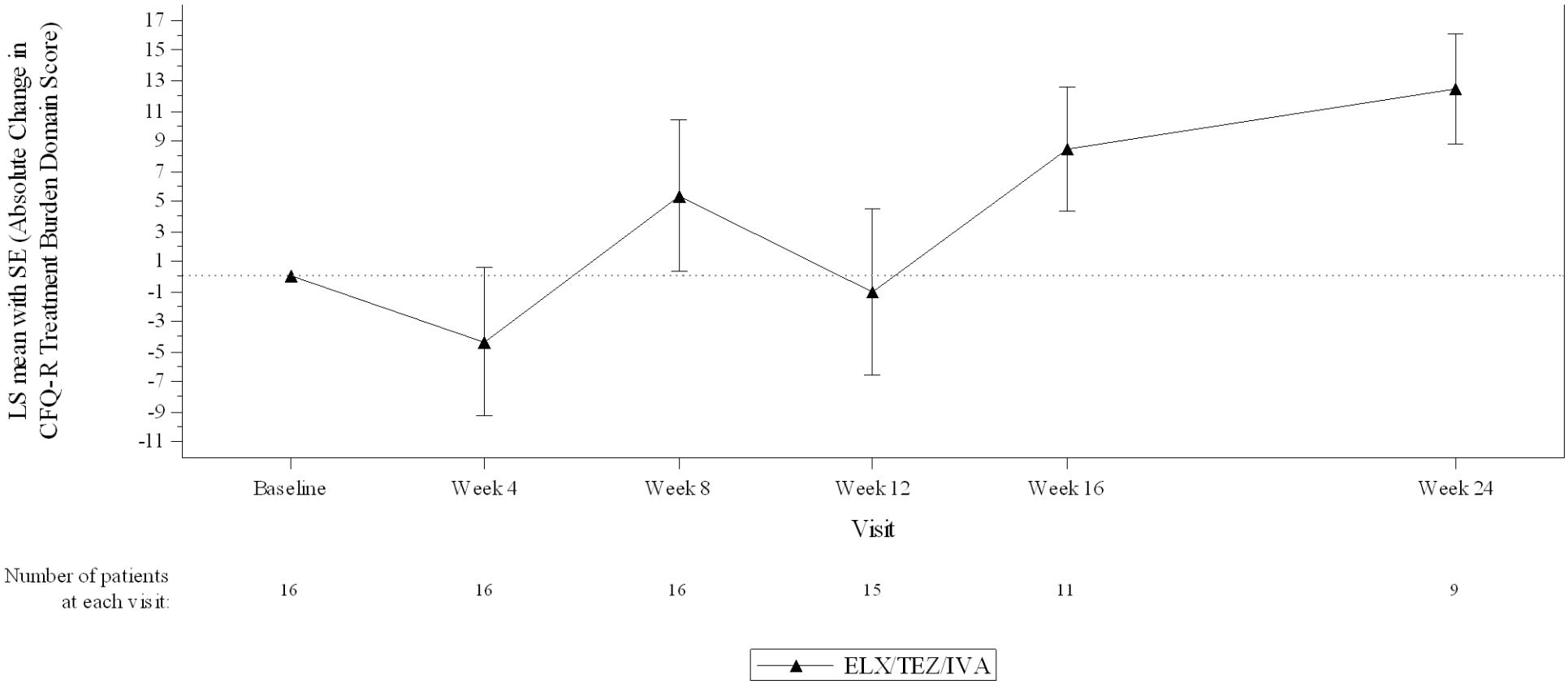
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

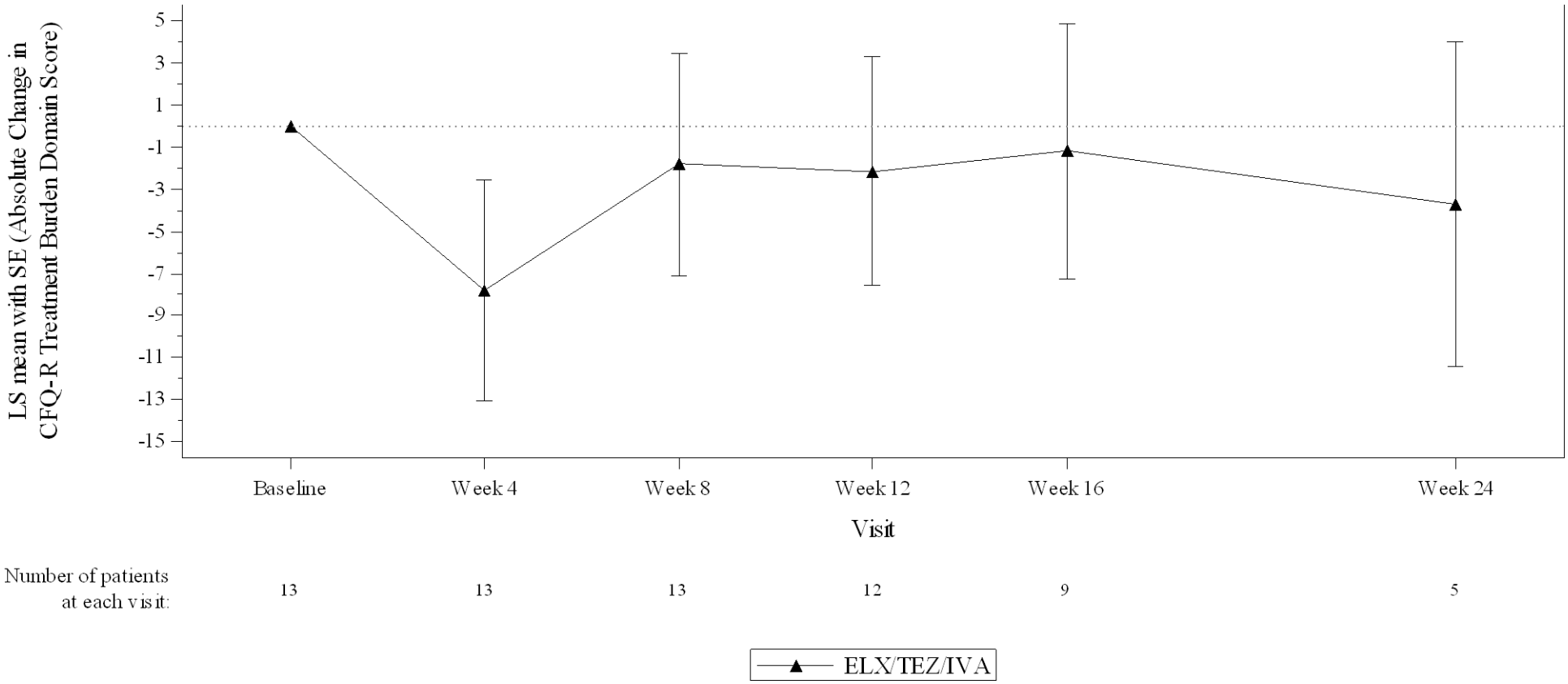
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

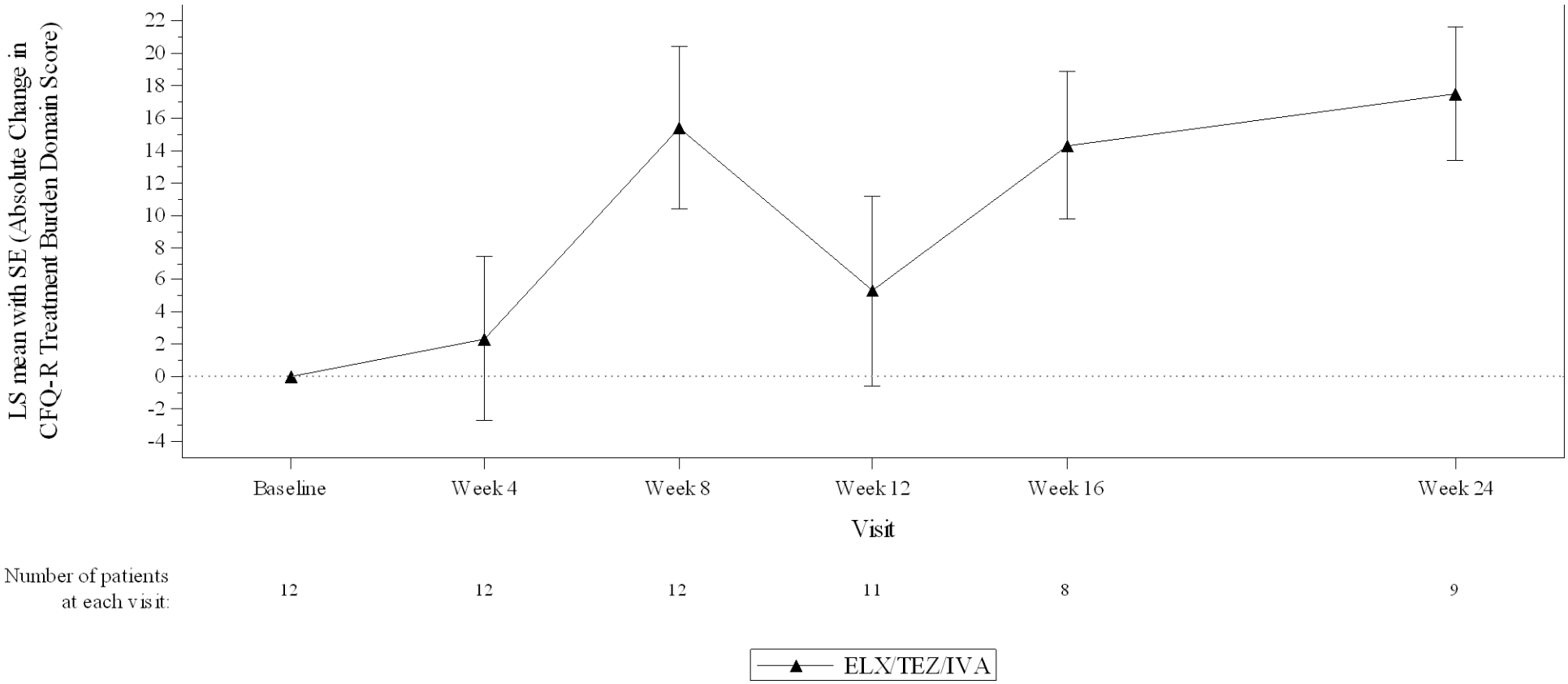
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI2.5 at baseline <10



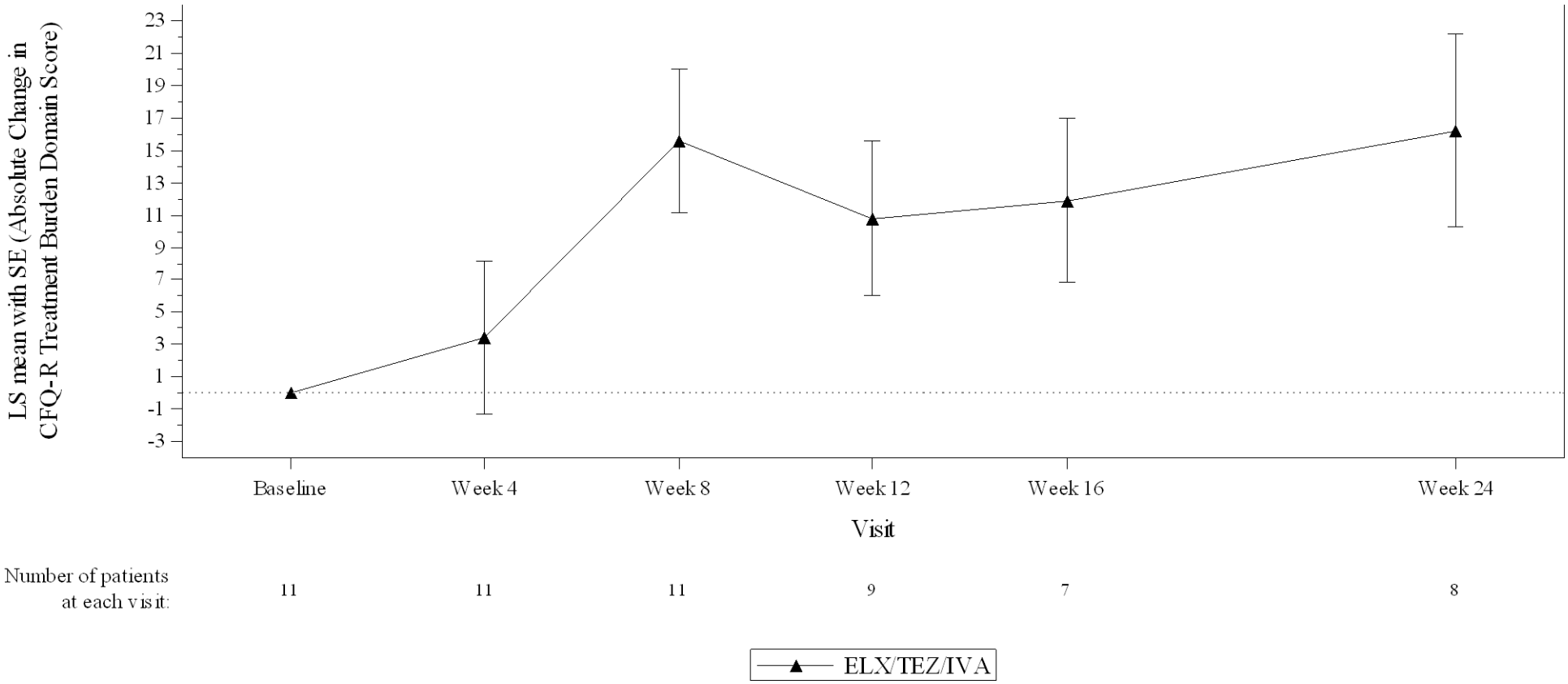
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI2.5 at baseline ≥10



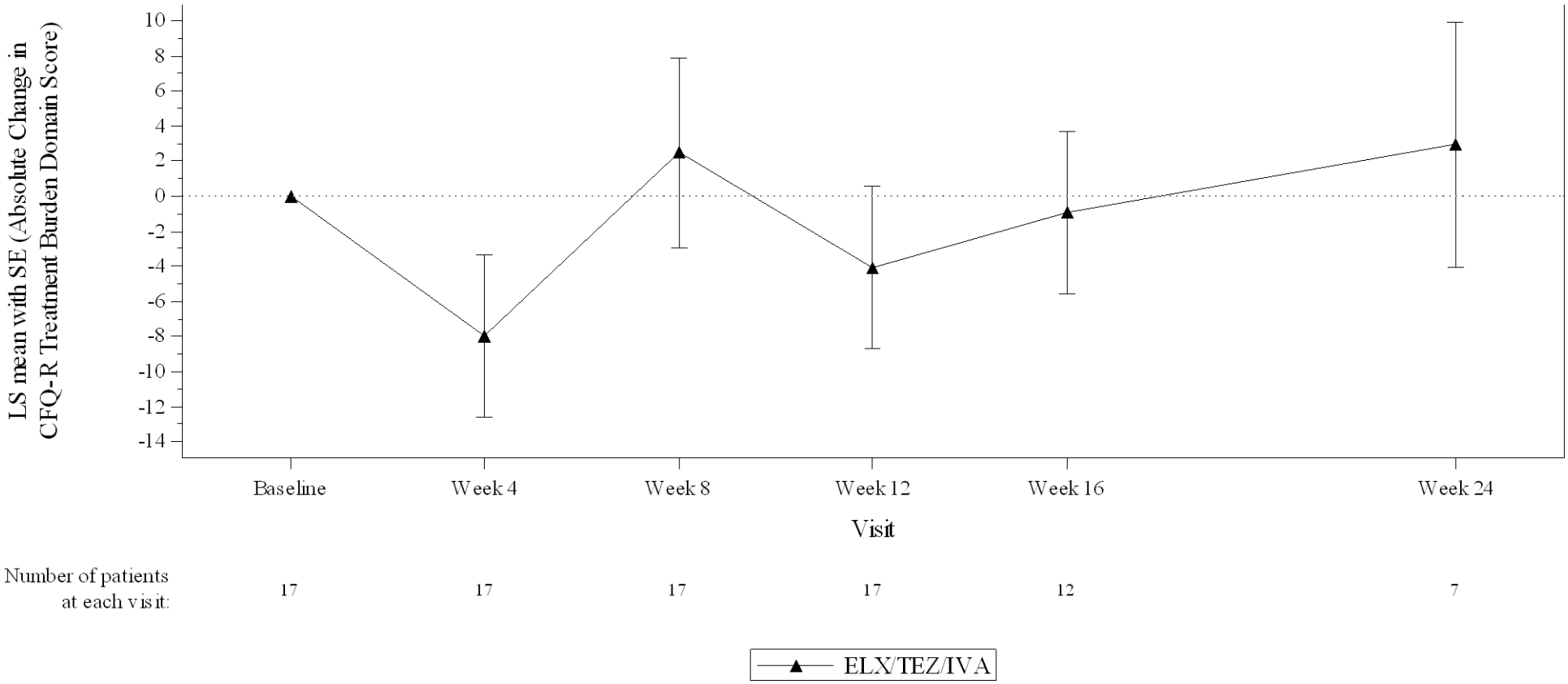
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



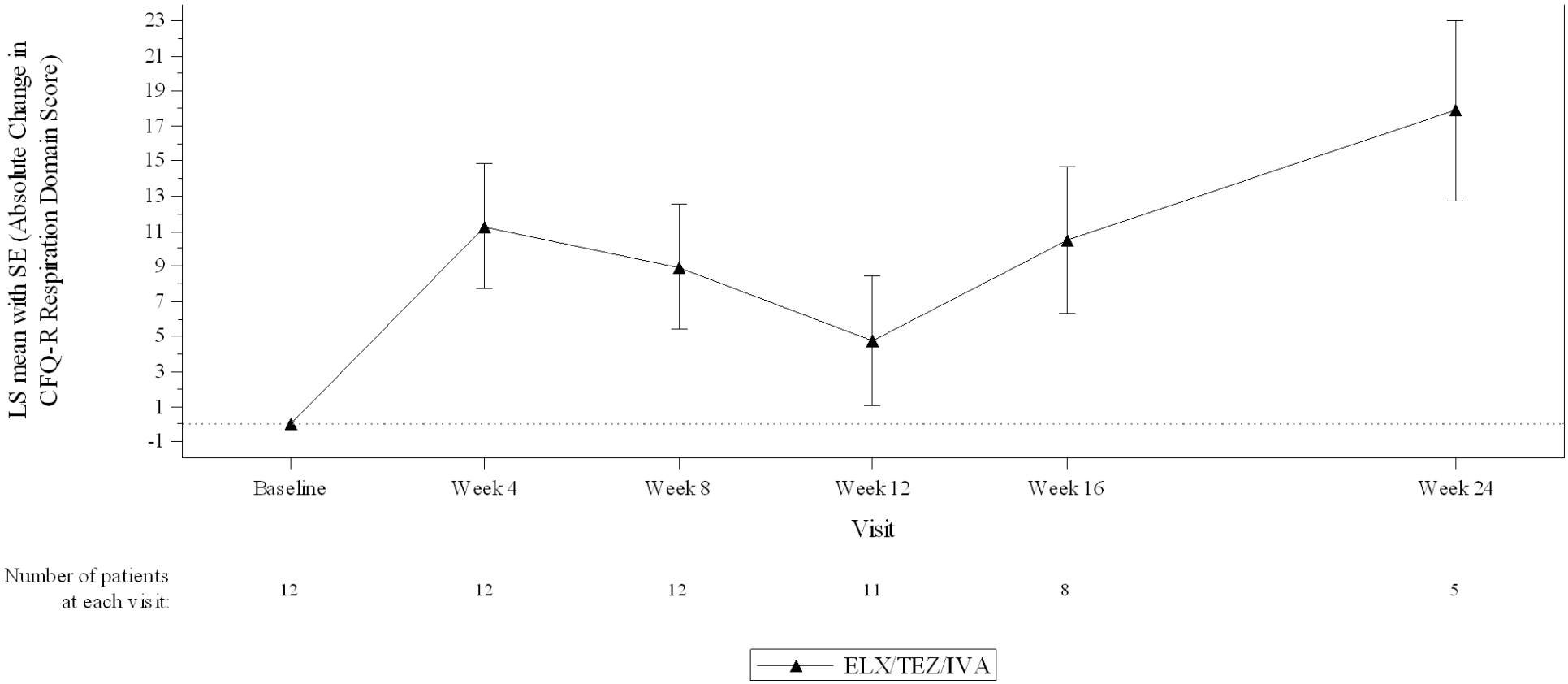
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.8.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



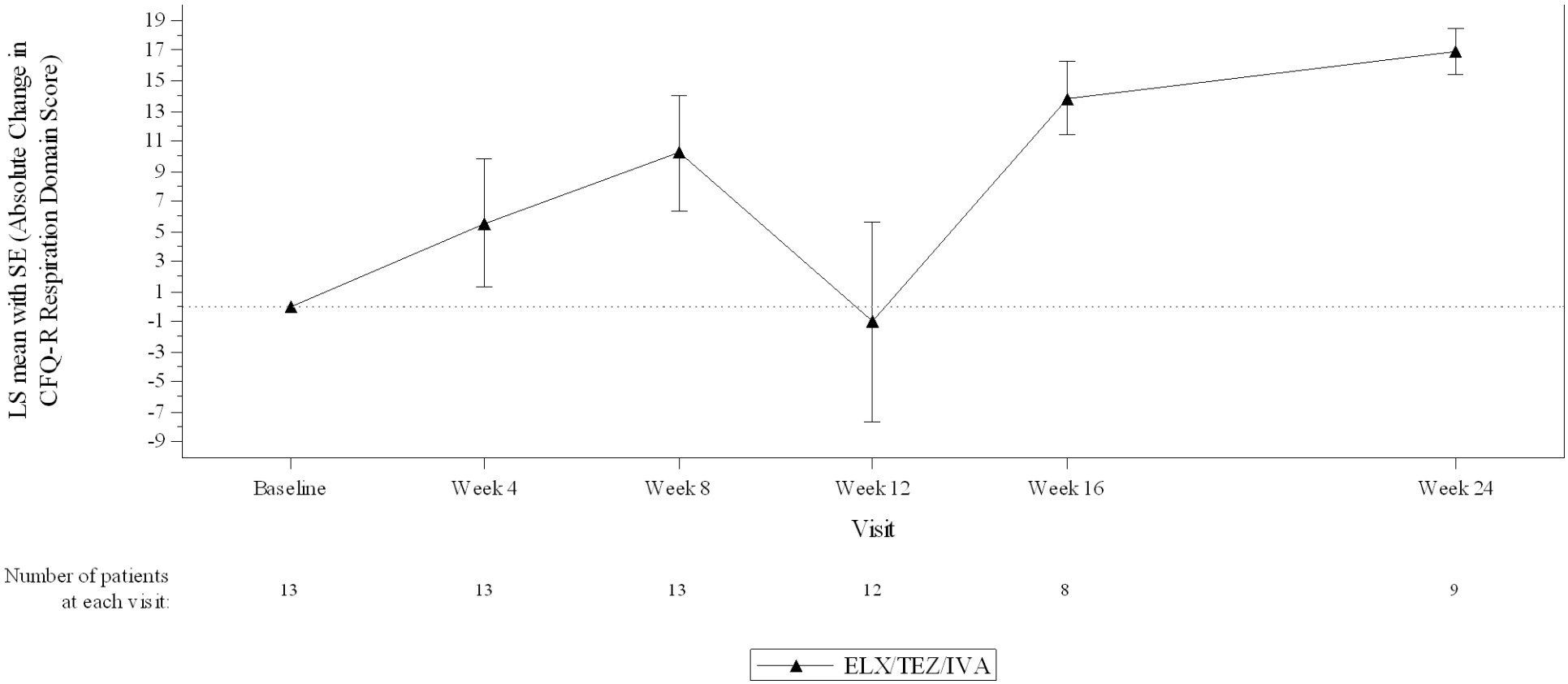
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



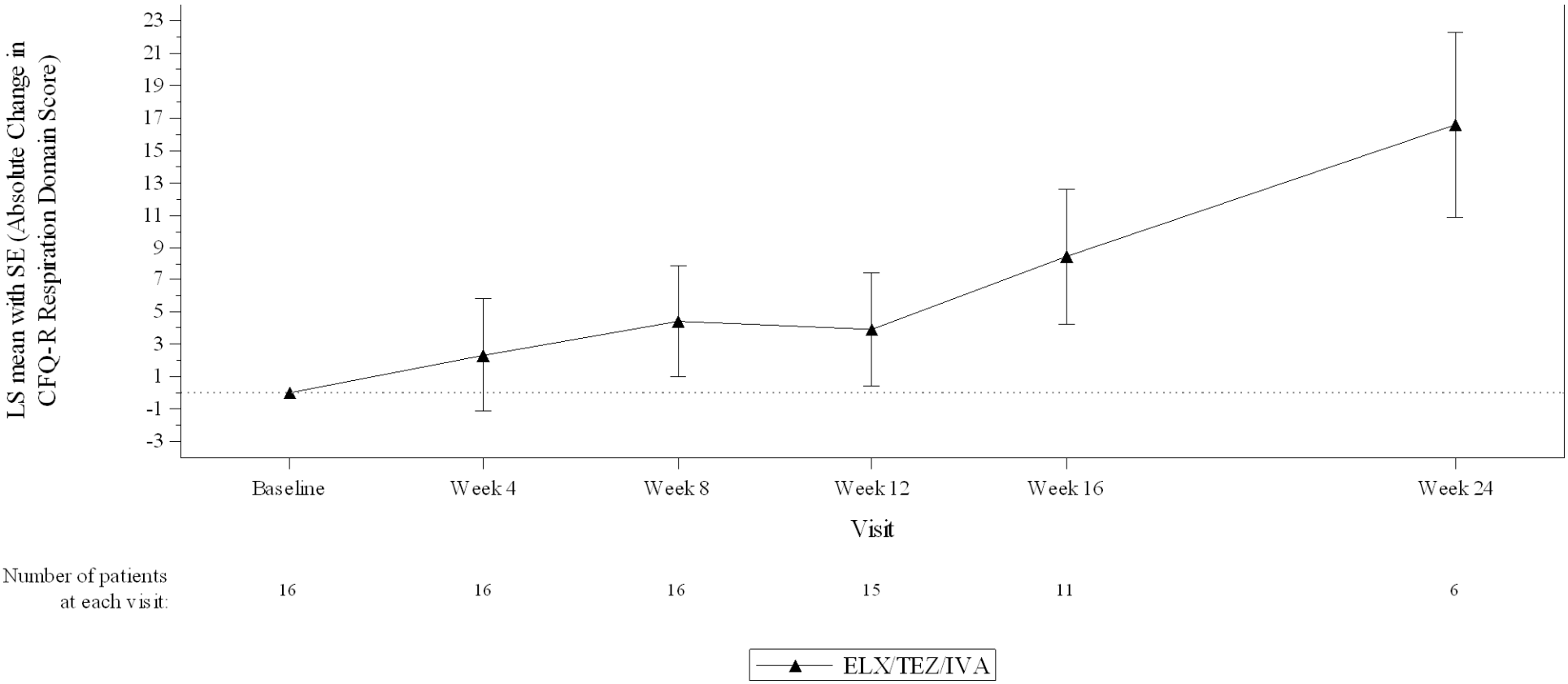
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



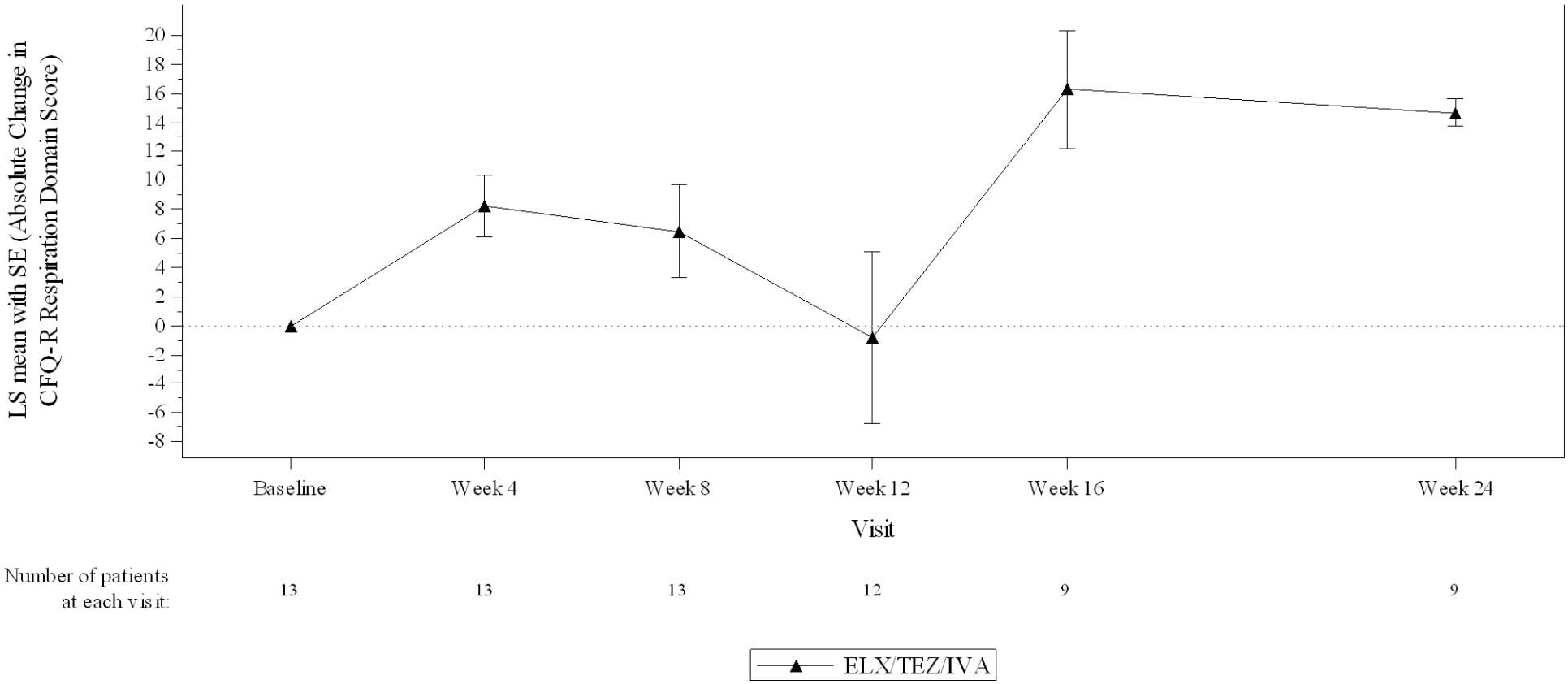
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at Baseline <30kg



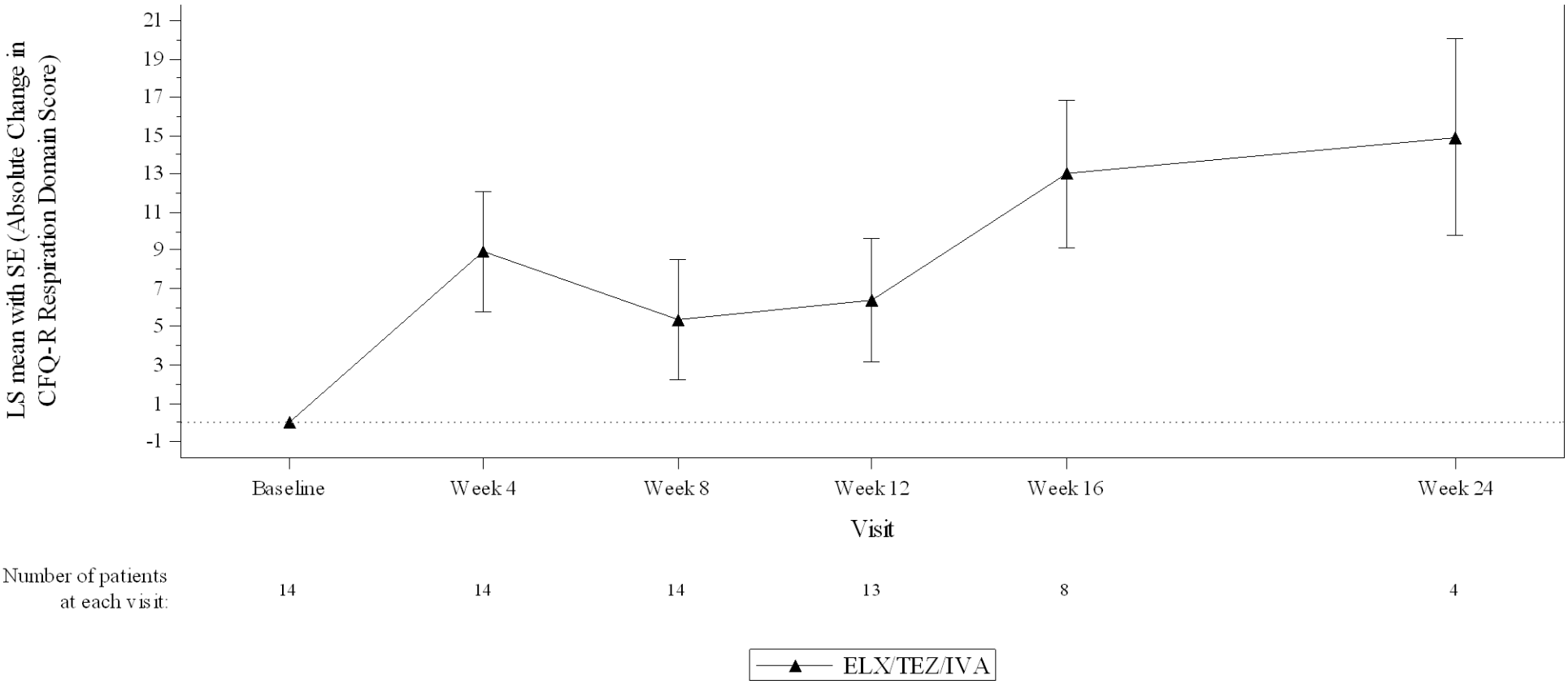
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Weight at Baseline ≥30kg



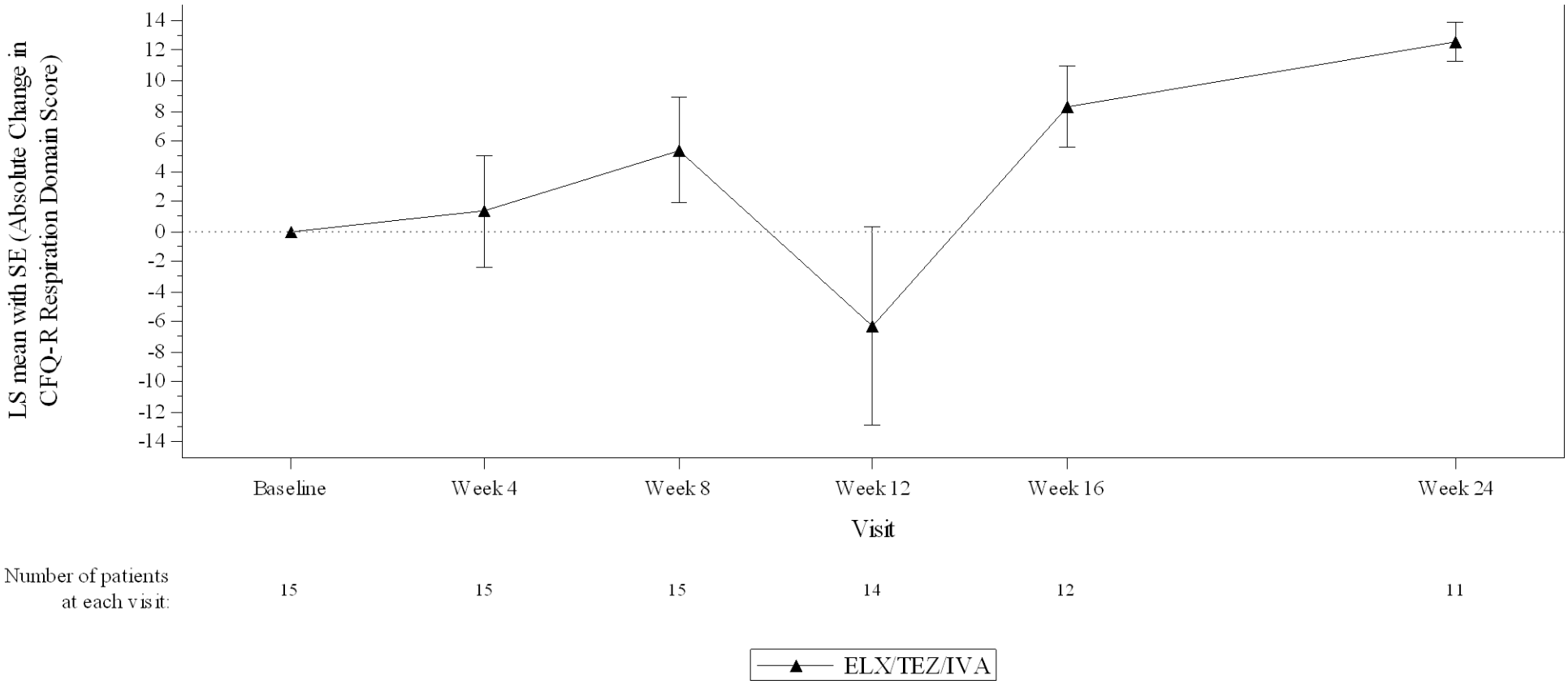
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



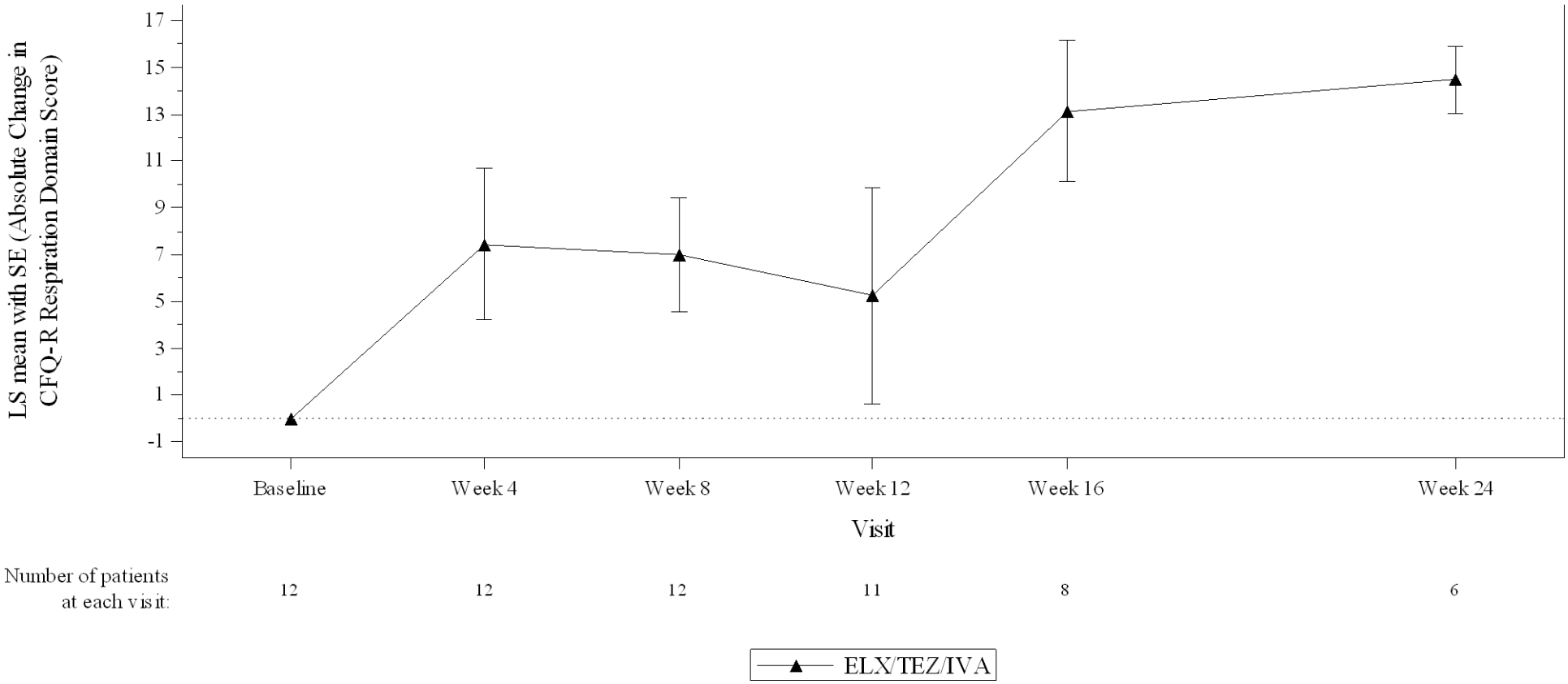
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



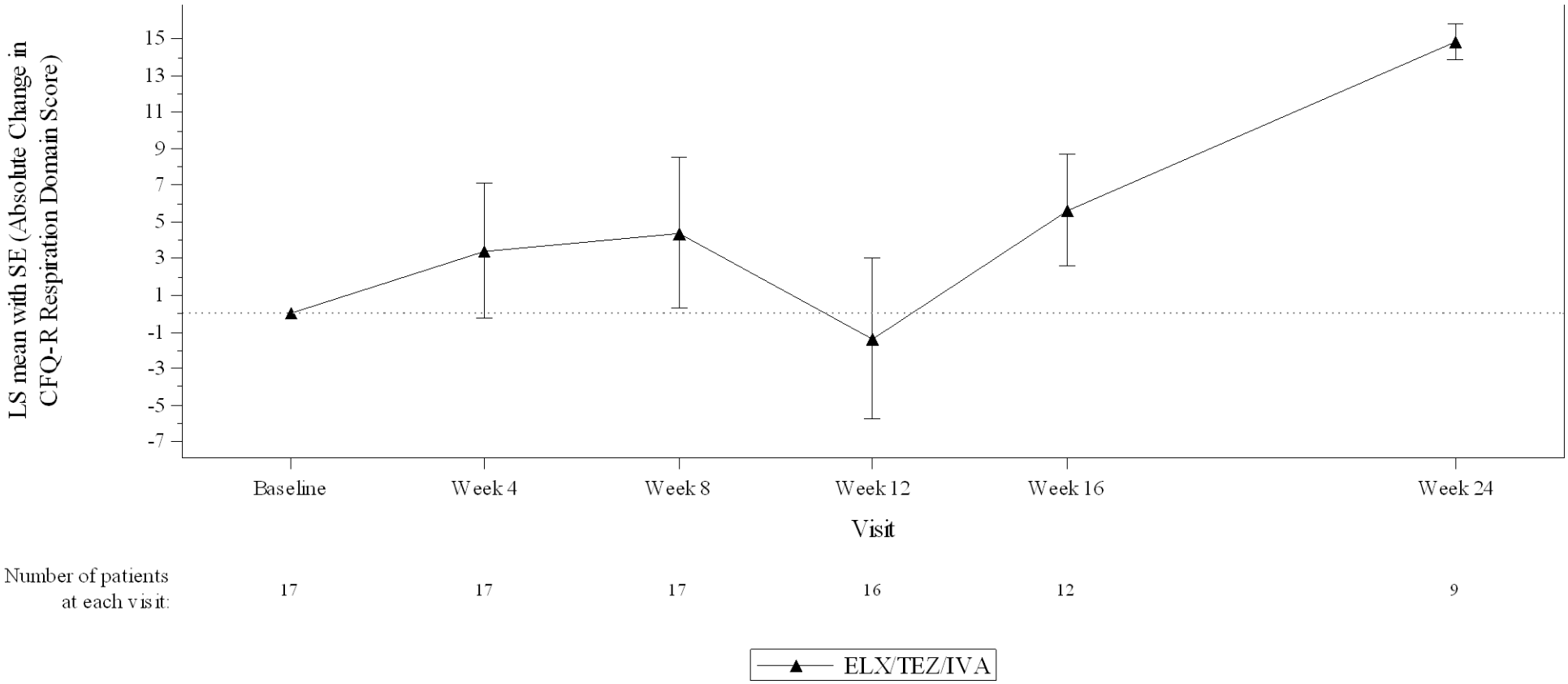
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

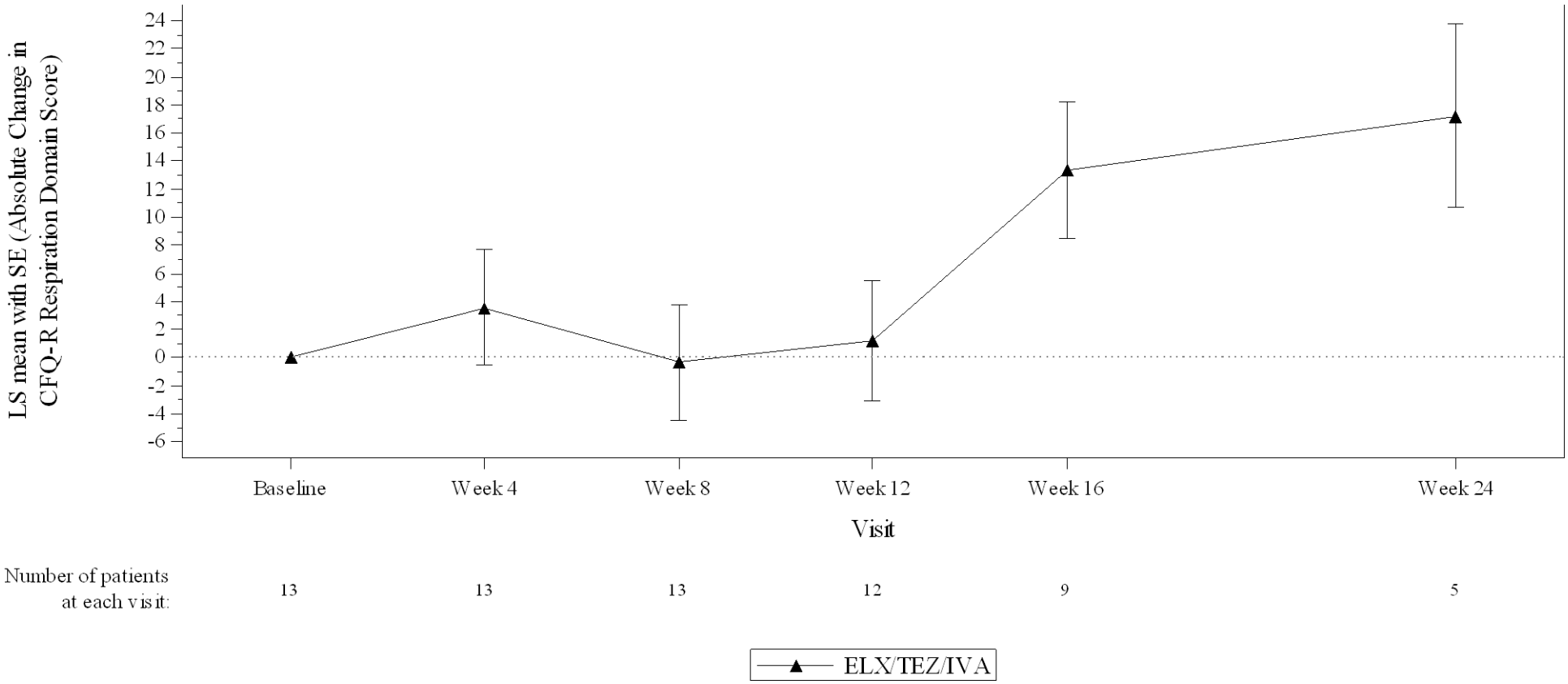
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

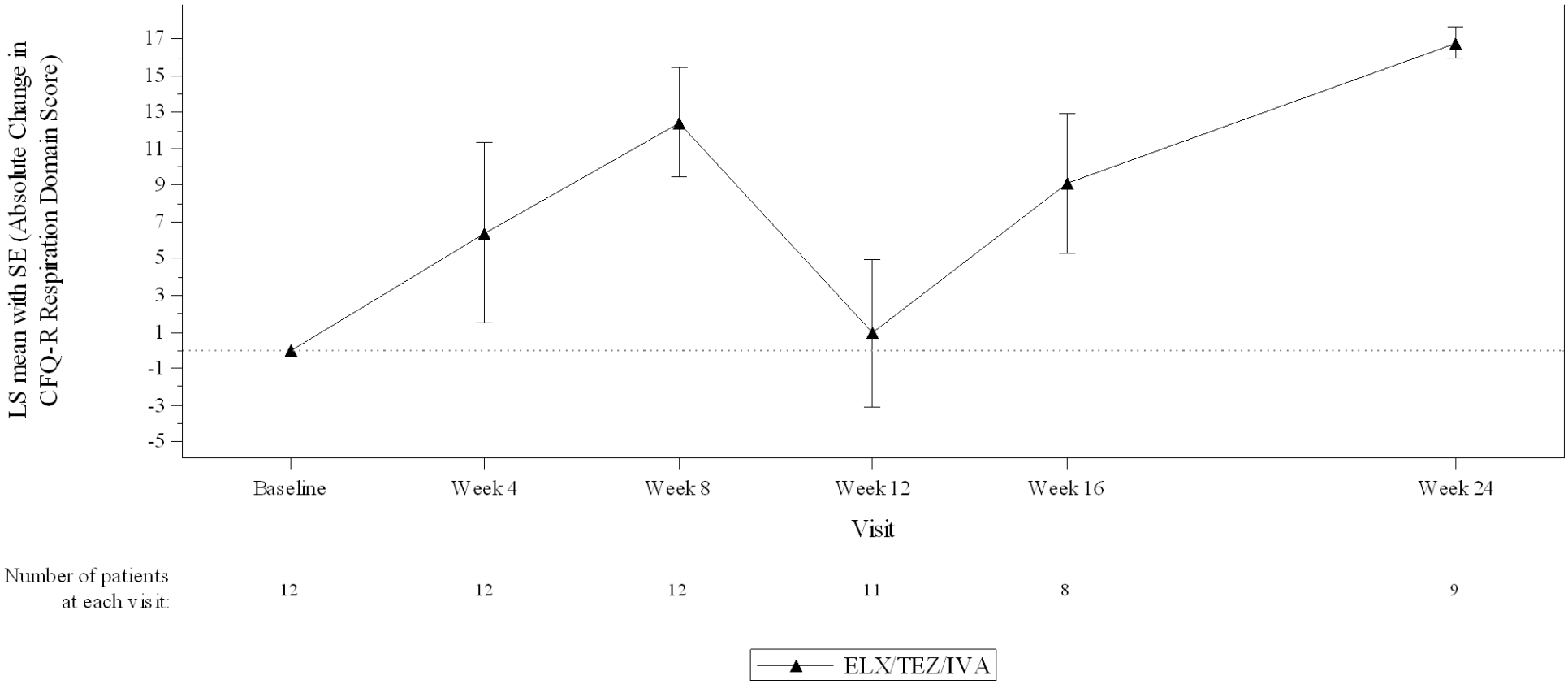
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI2.5 at baseline <10



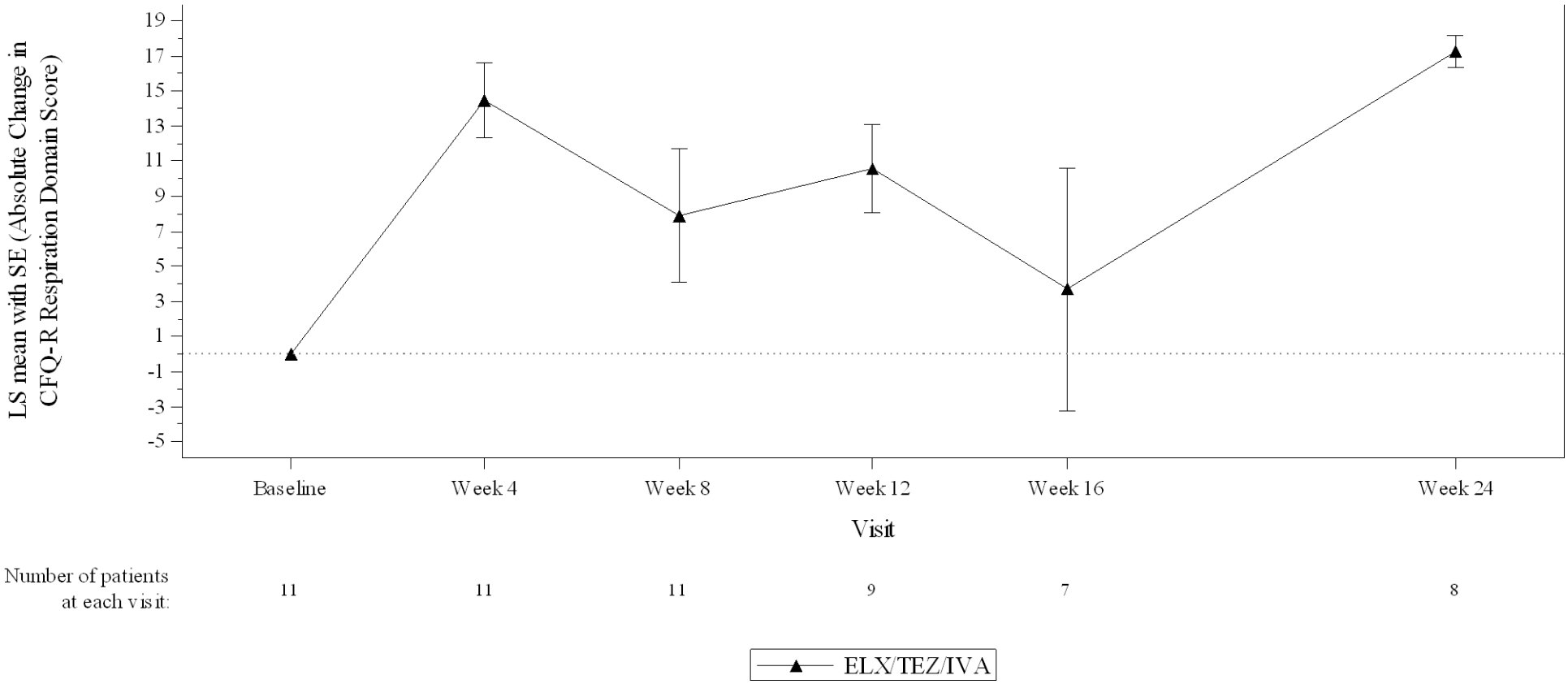
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
LCI2.5 at baseline ≥10



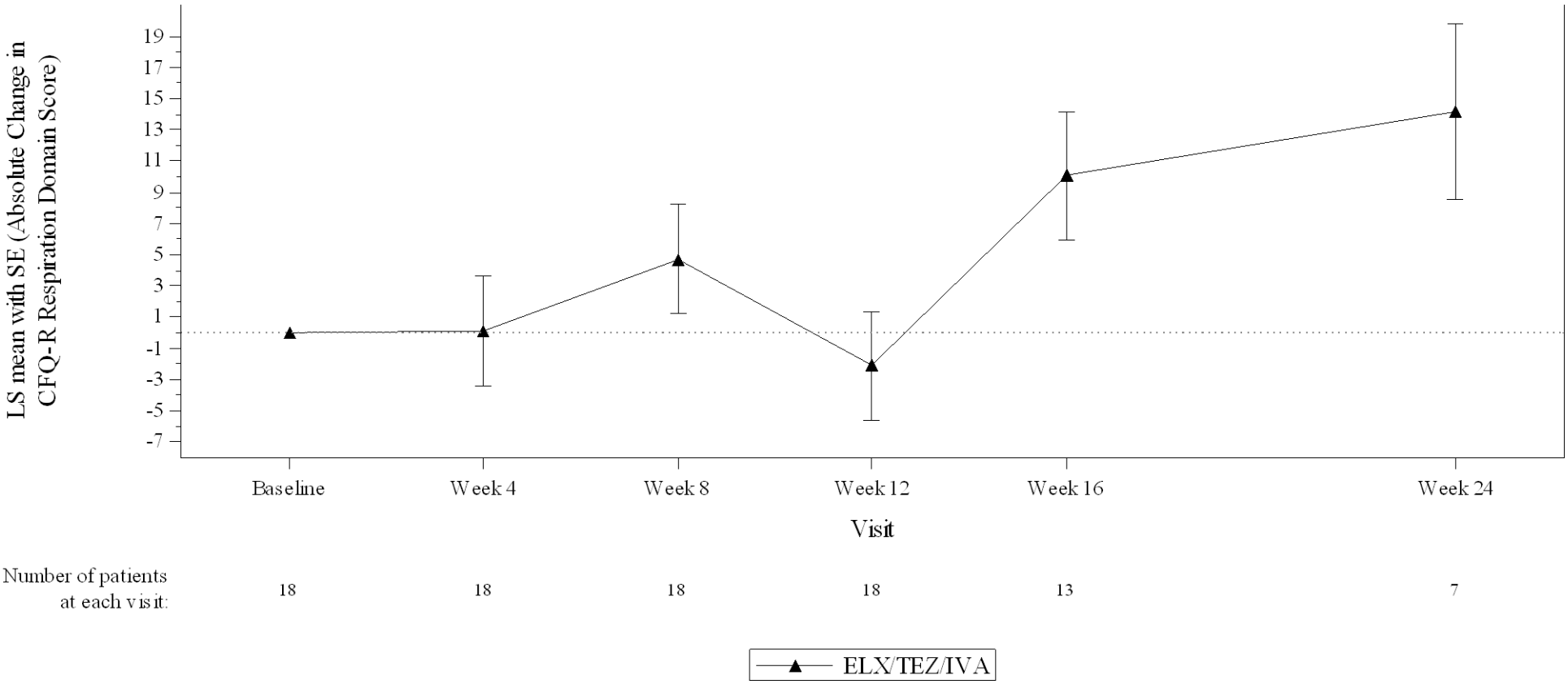
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



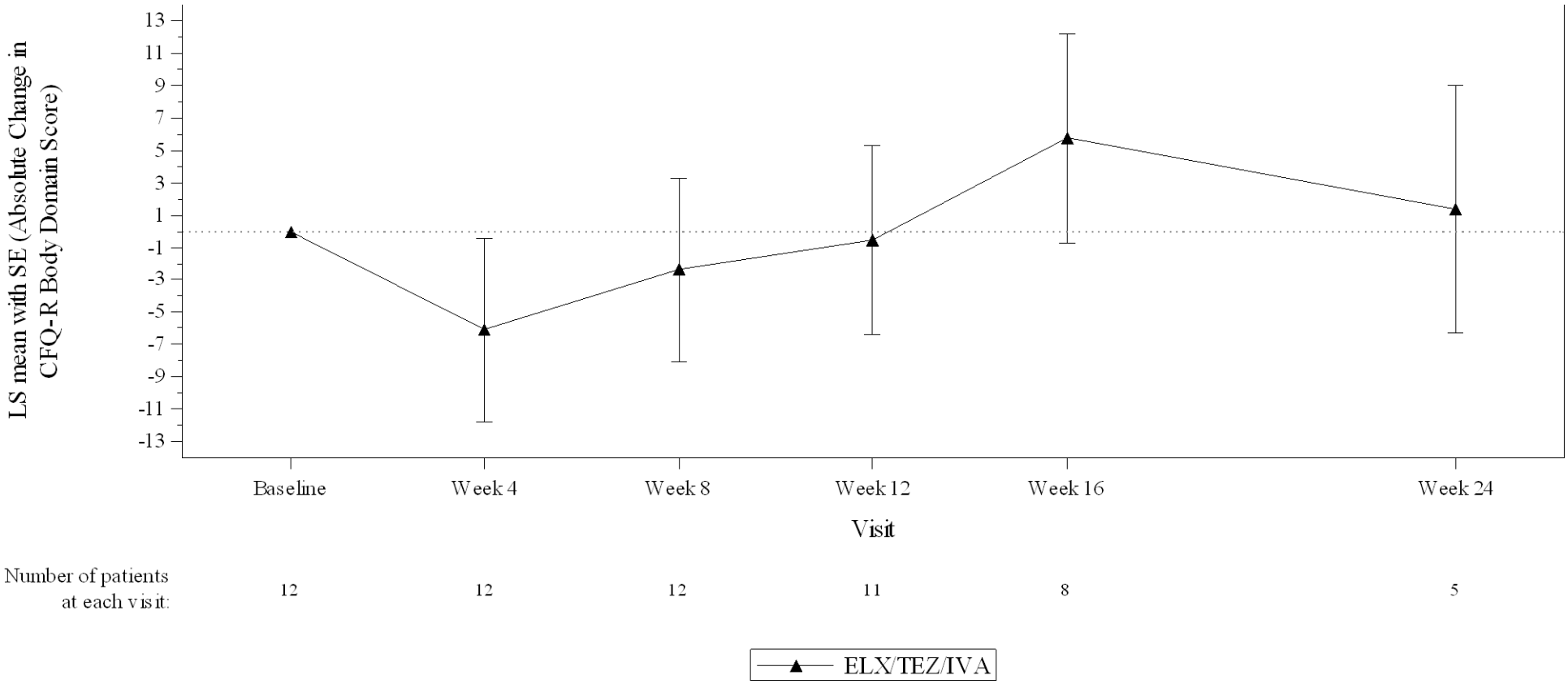
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Respiration
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



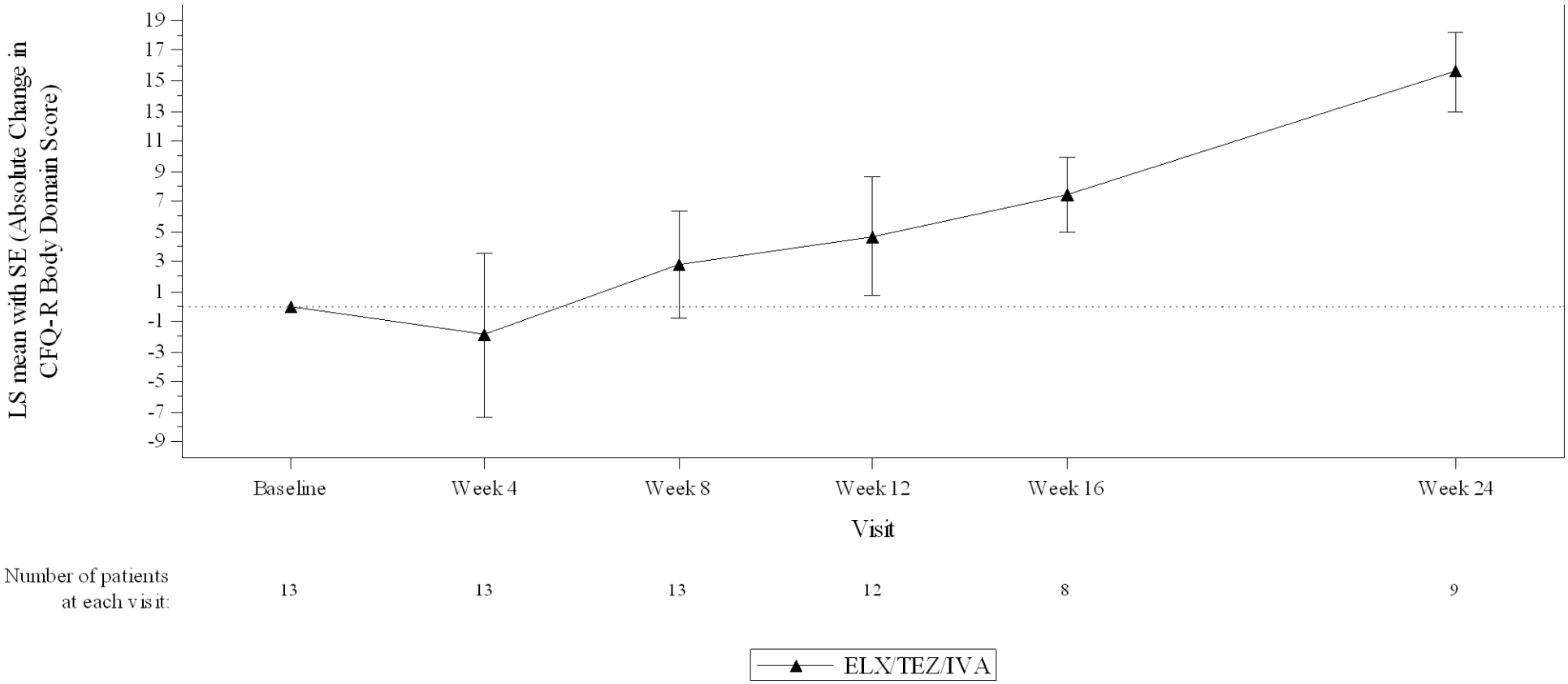
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



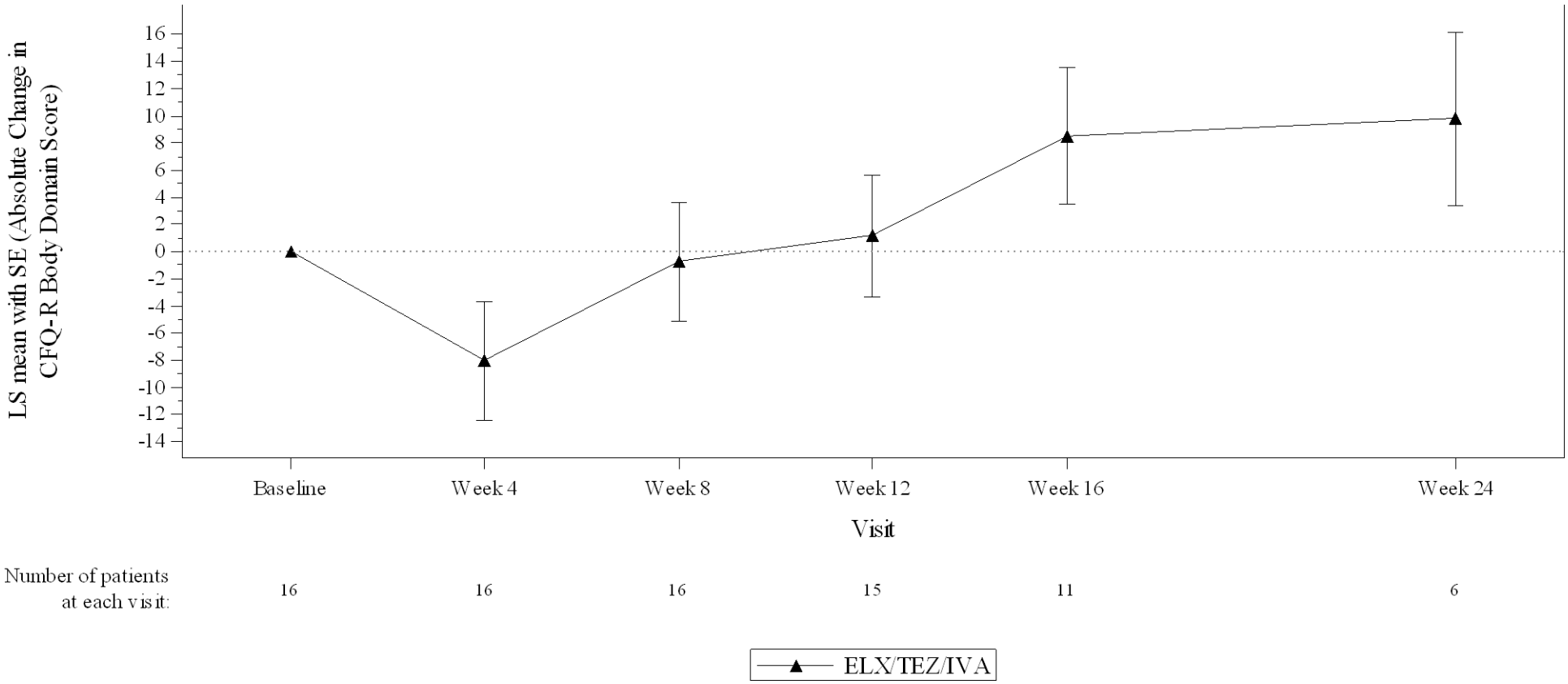
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



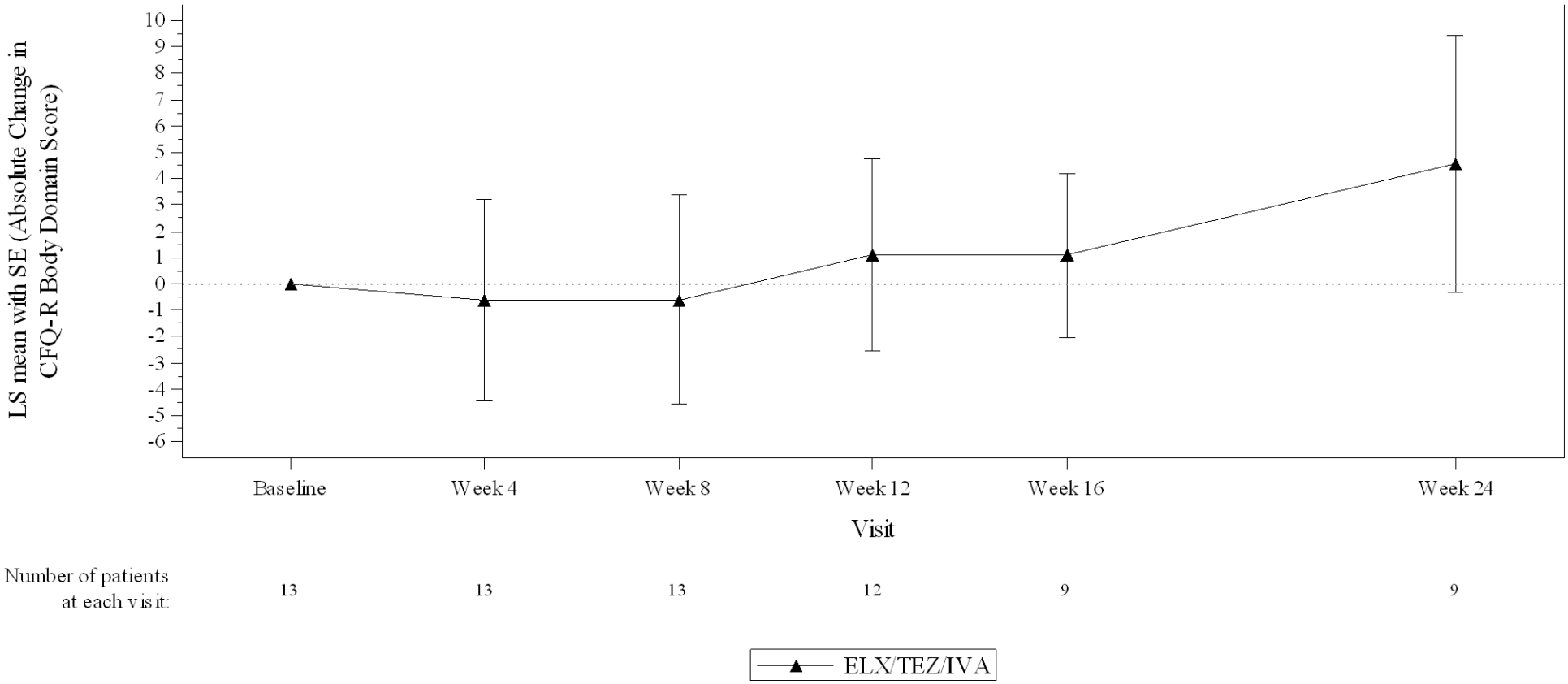
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline <30kg



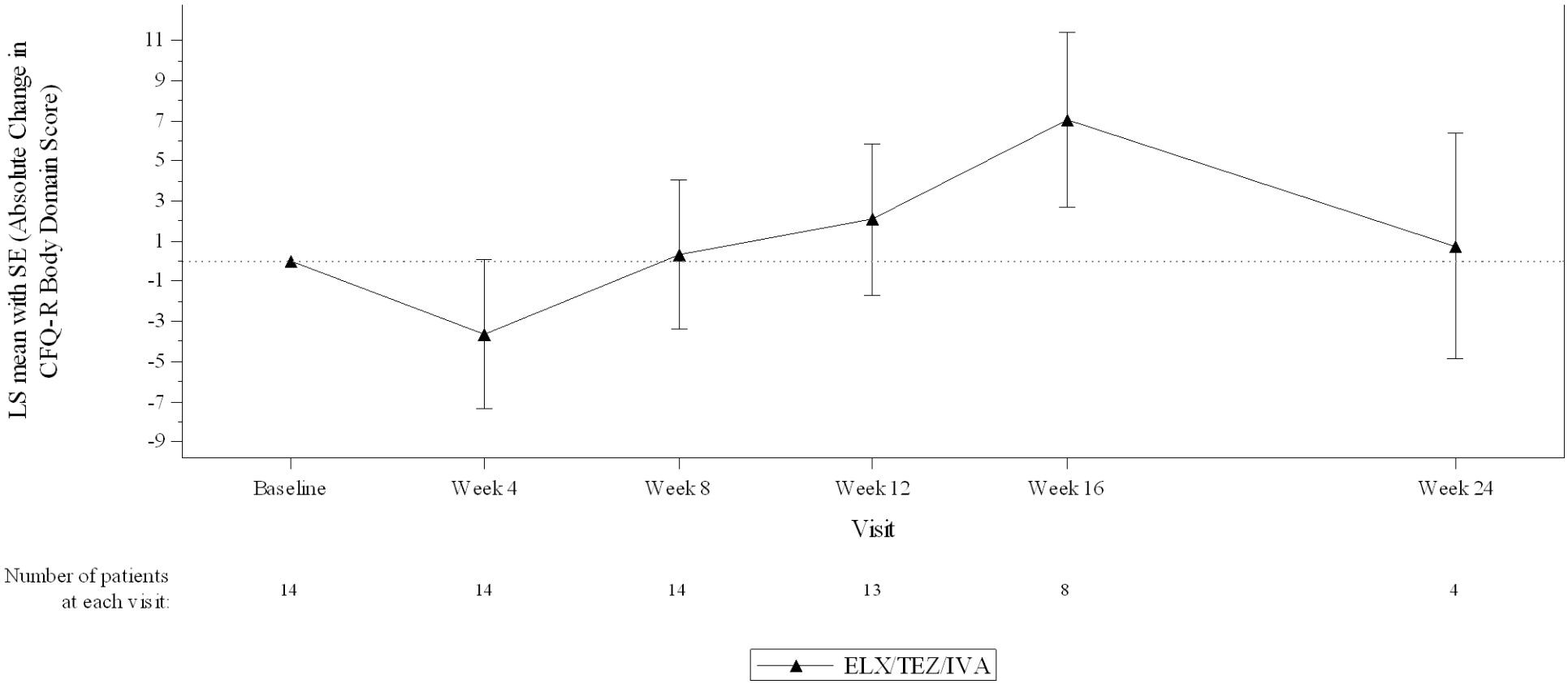
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Weight at Baseline ≥30kg



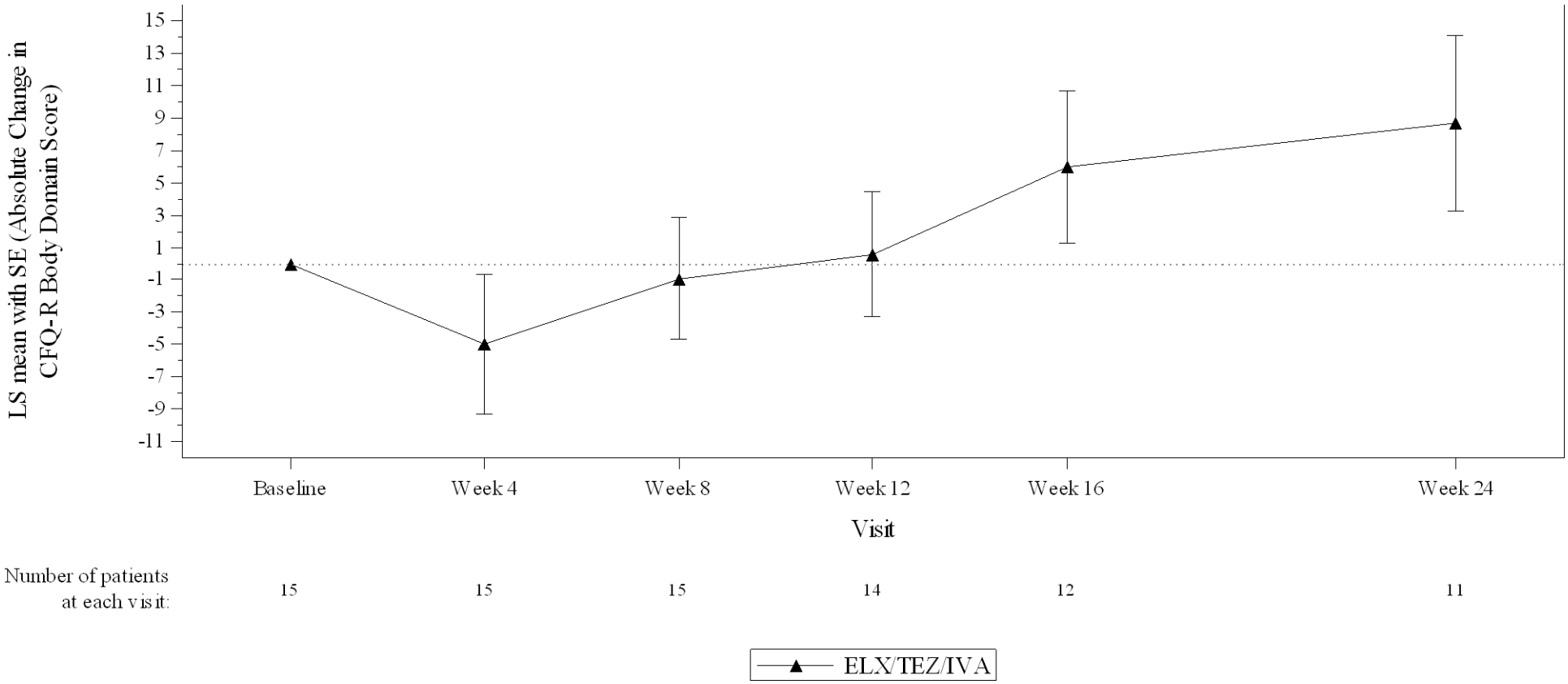
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



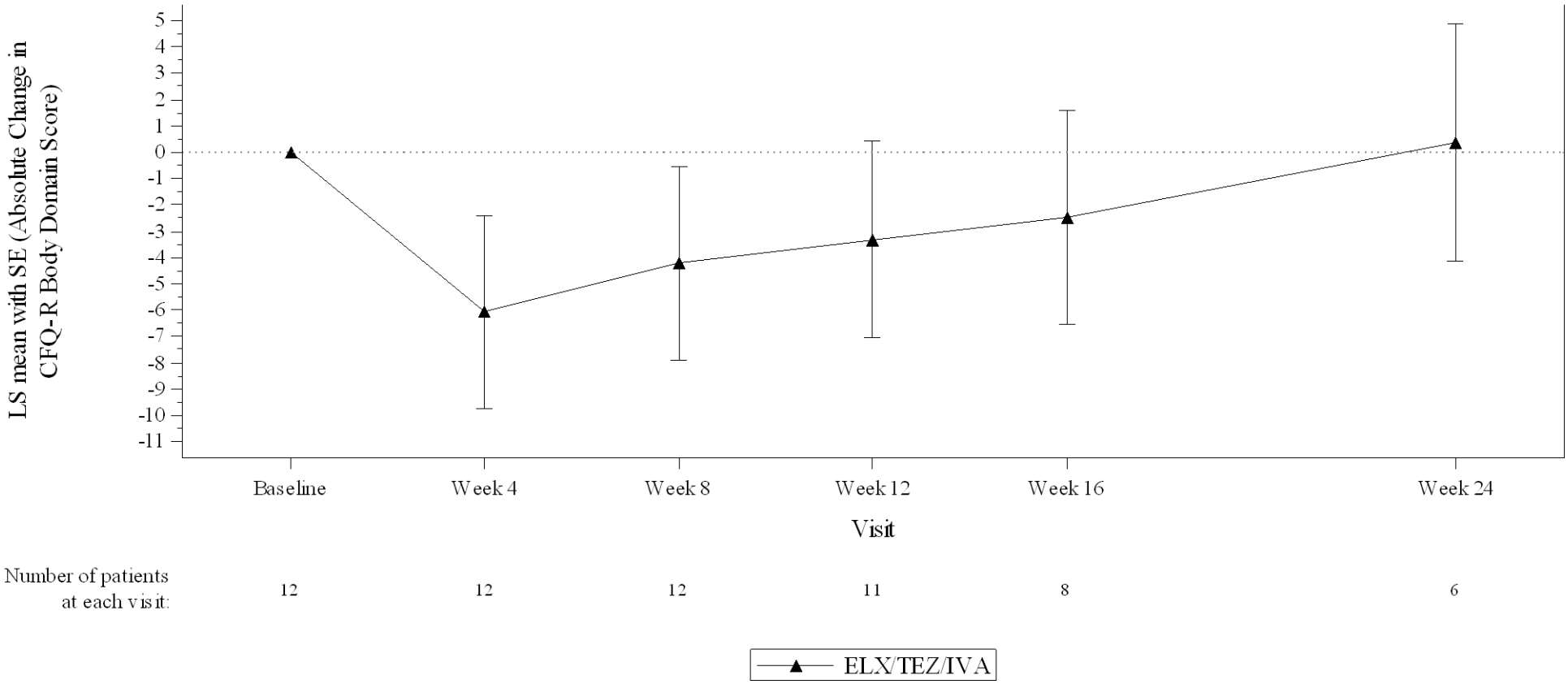
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



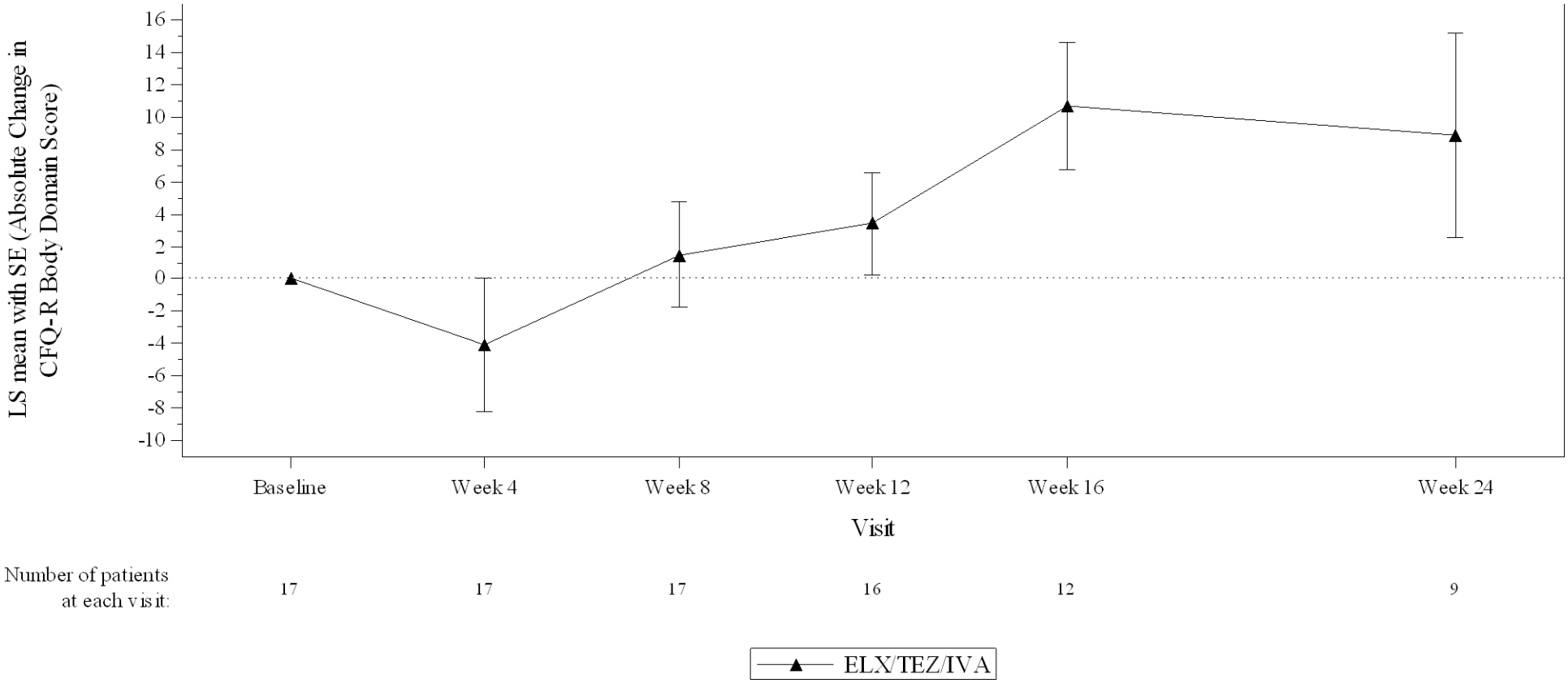
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

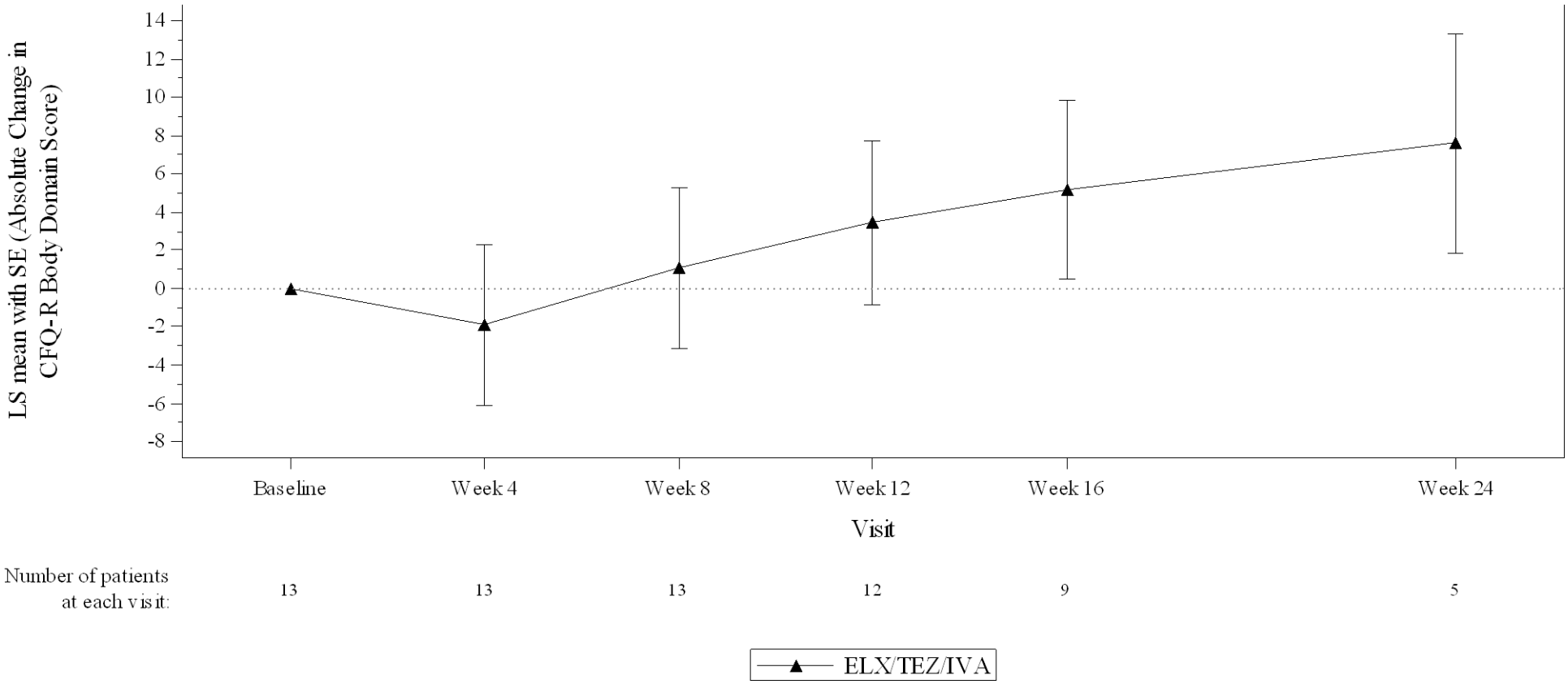
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

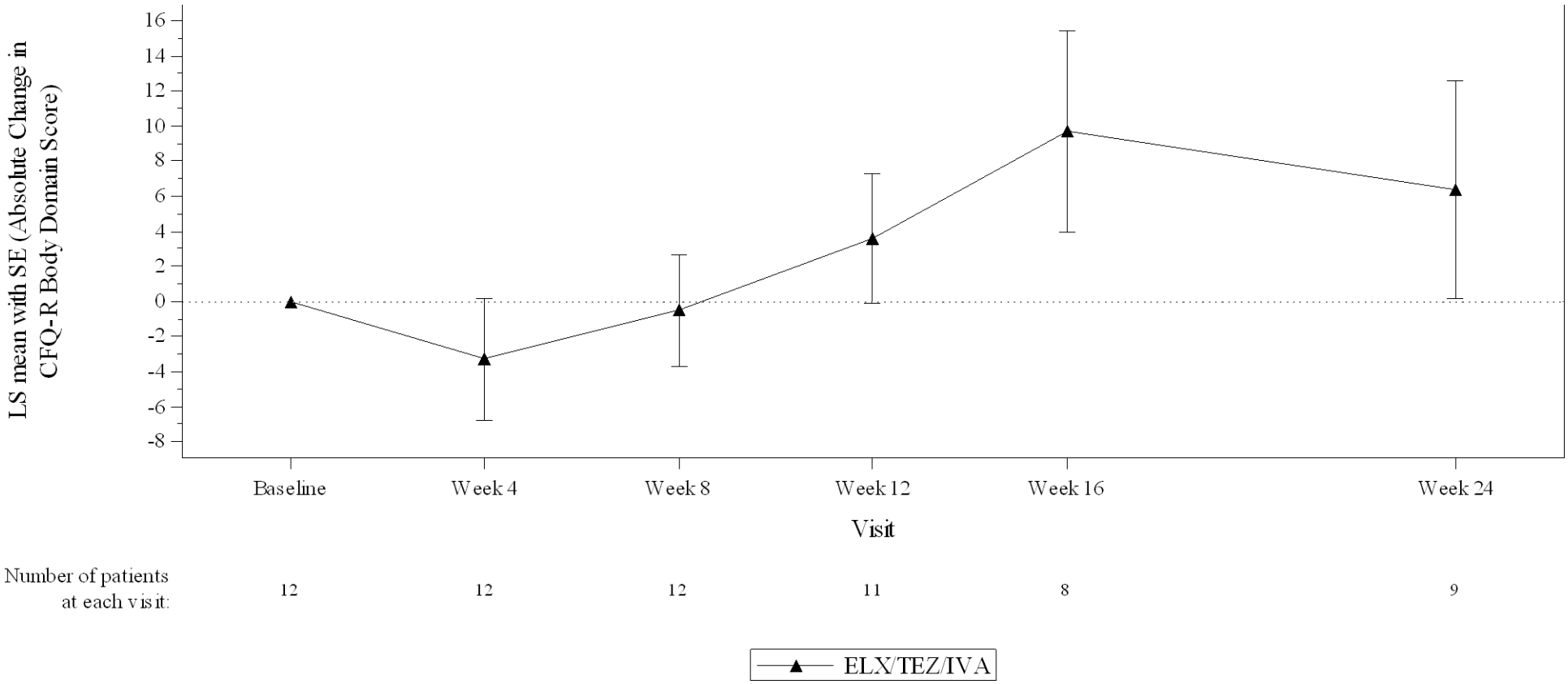
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI2.5 at baseline <10



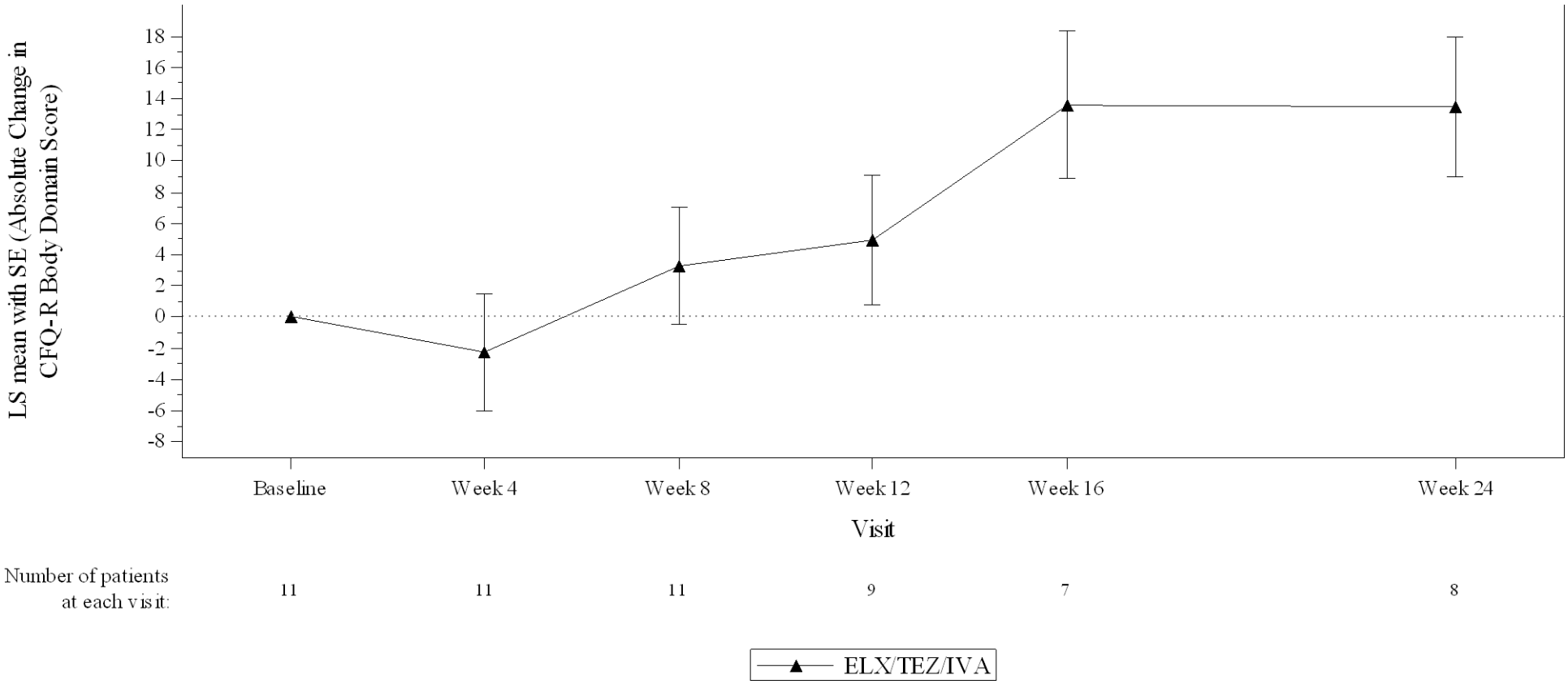
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
LCI2.5 at baseline ≥10



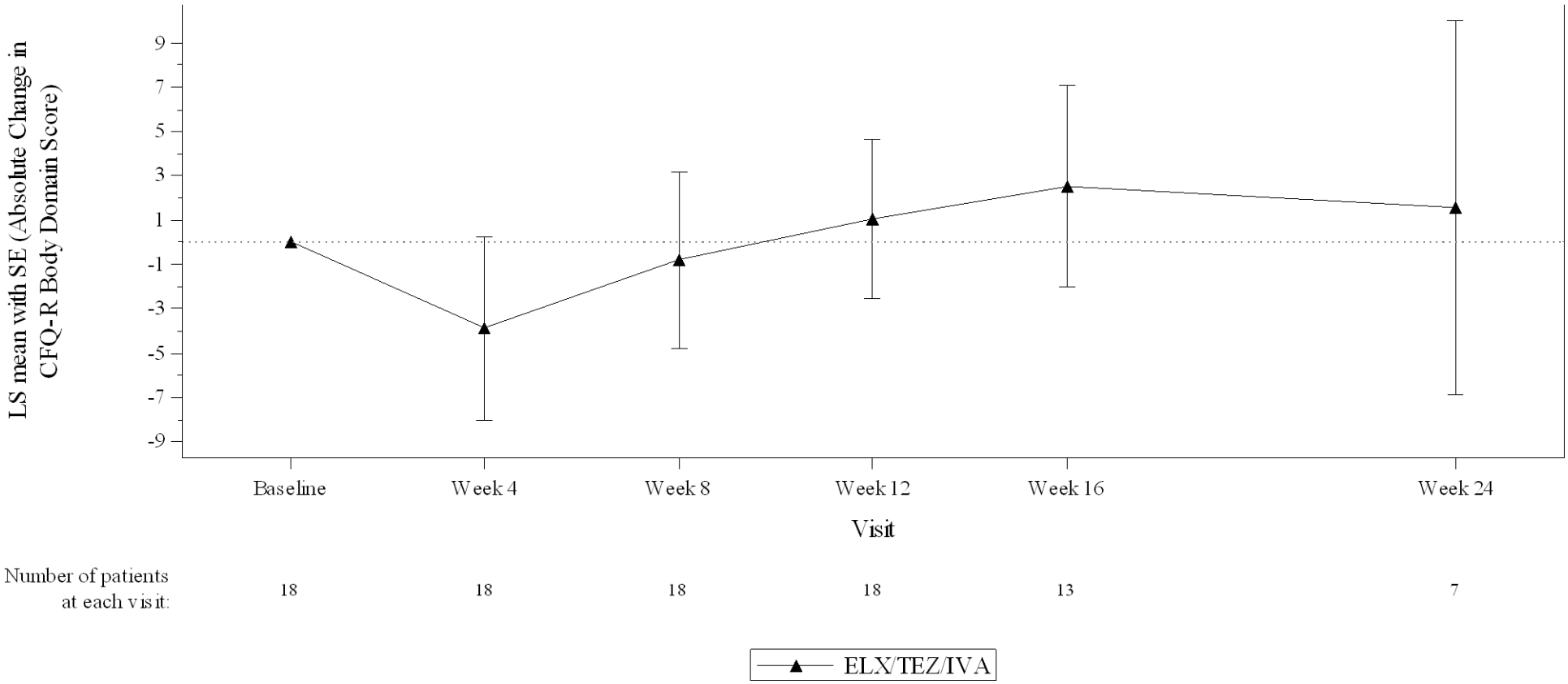
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



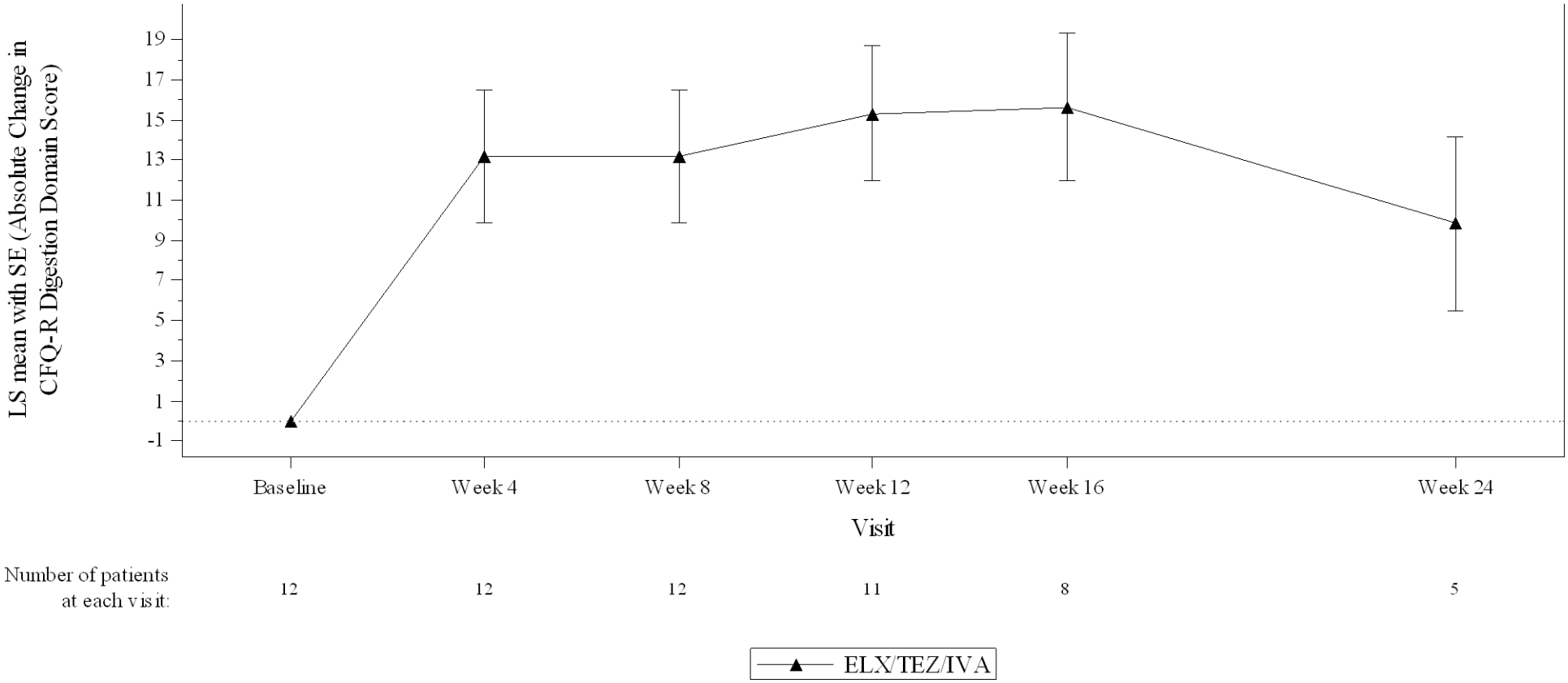
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Body
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



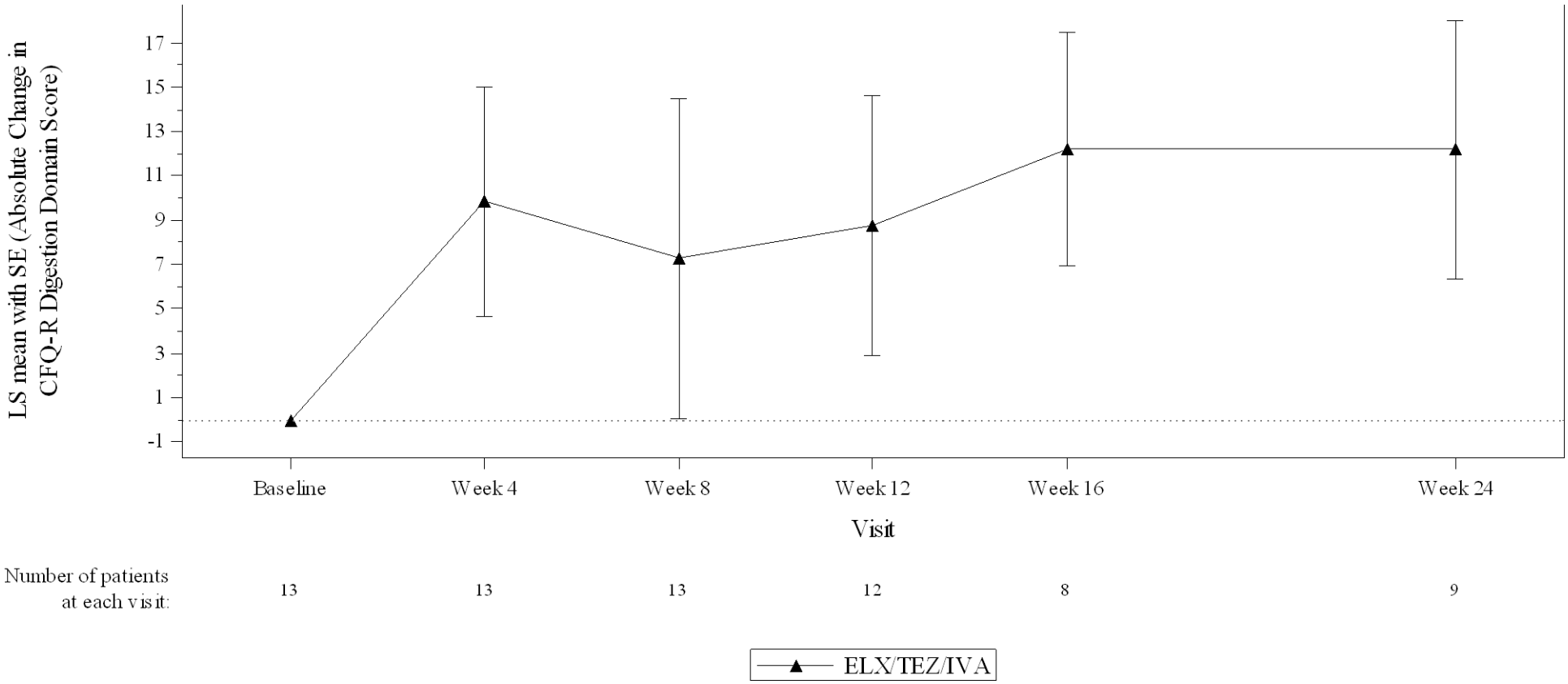
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



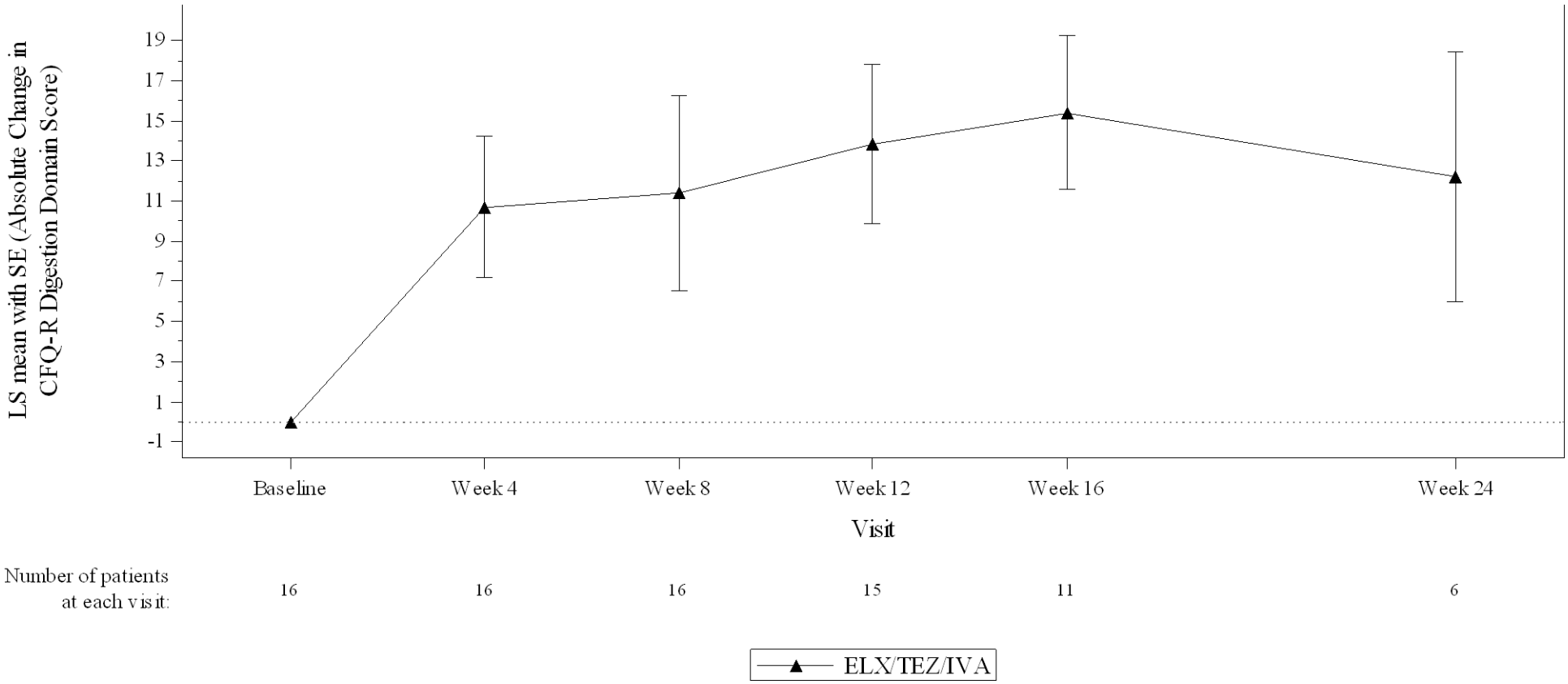
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



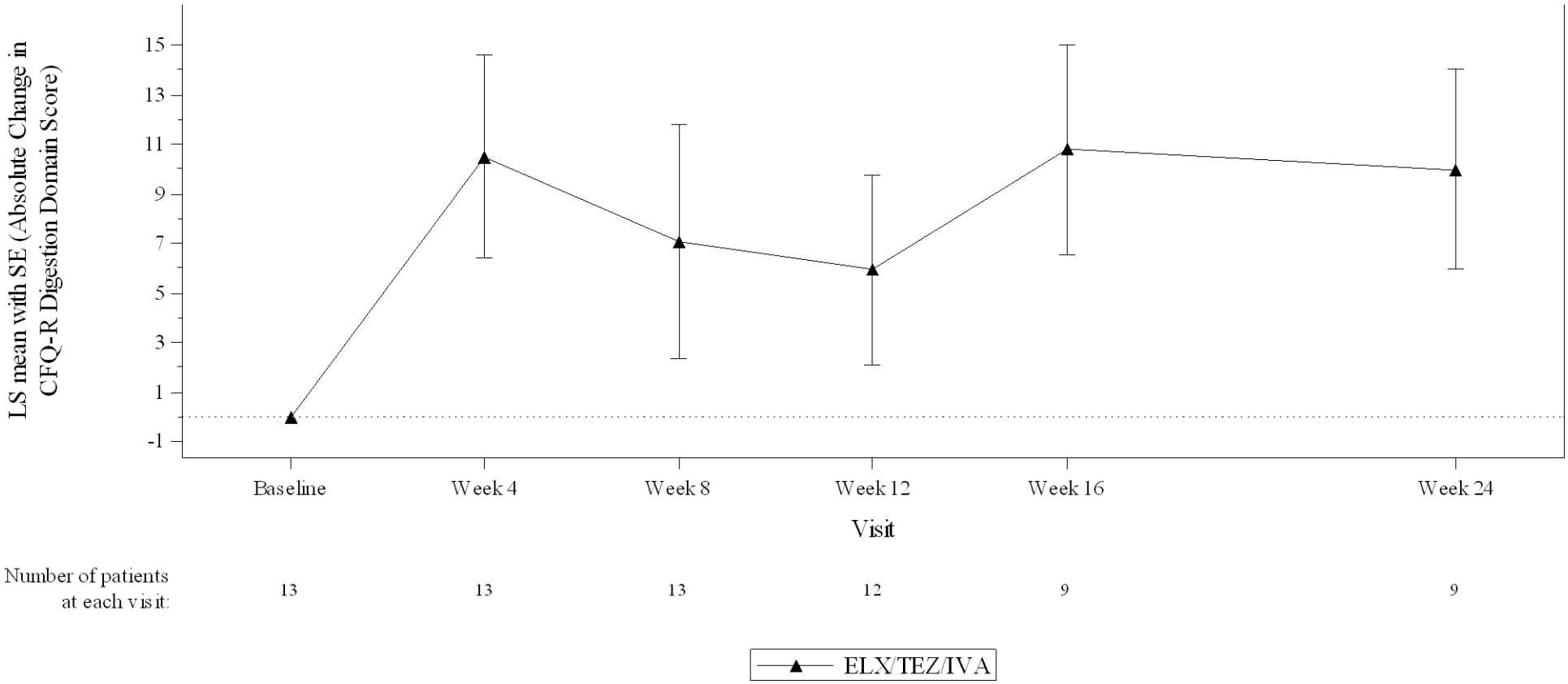
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at Baseline <30kg



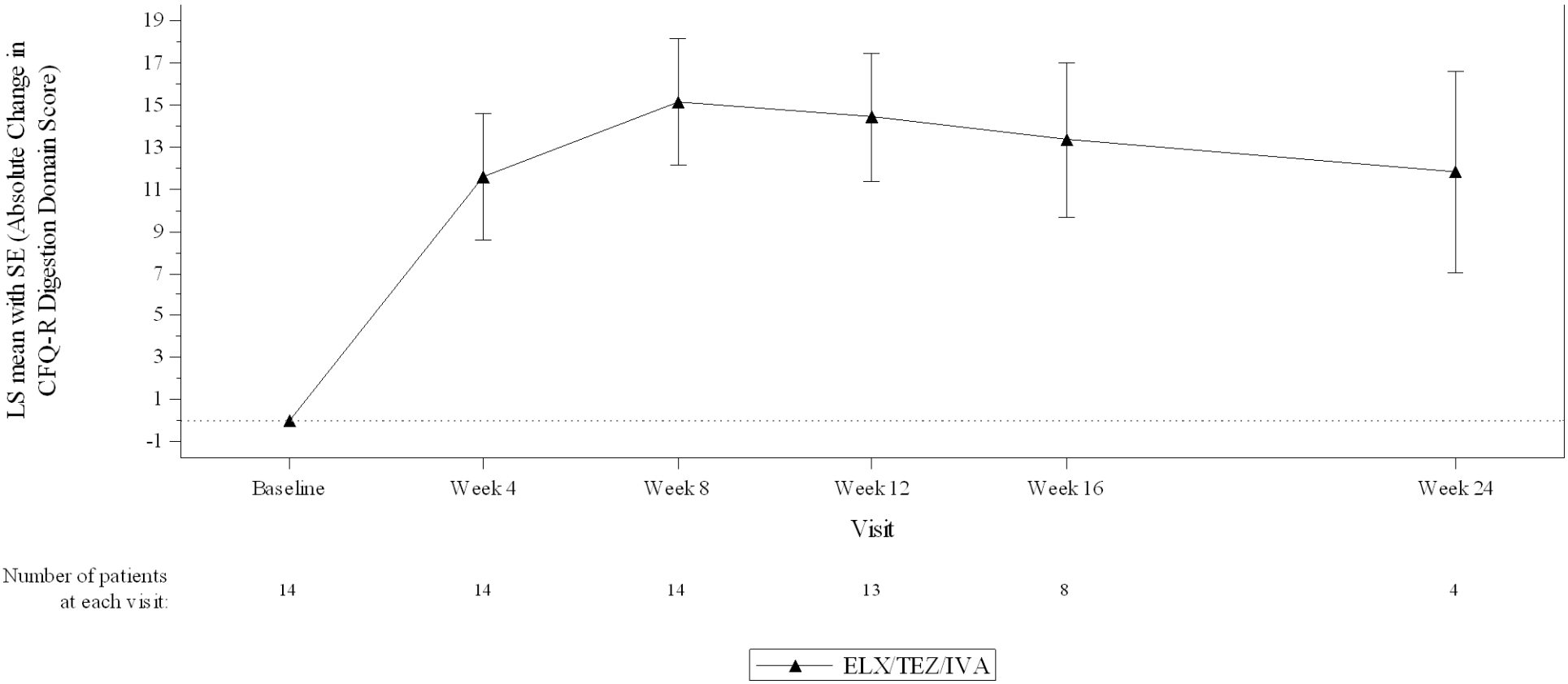
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Weight at Baseline ≥30kg



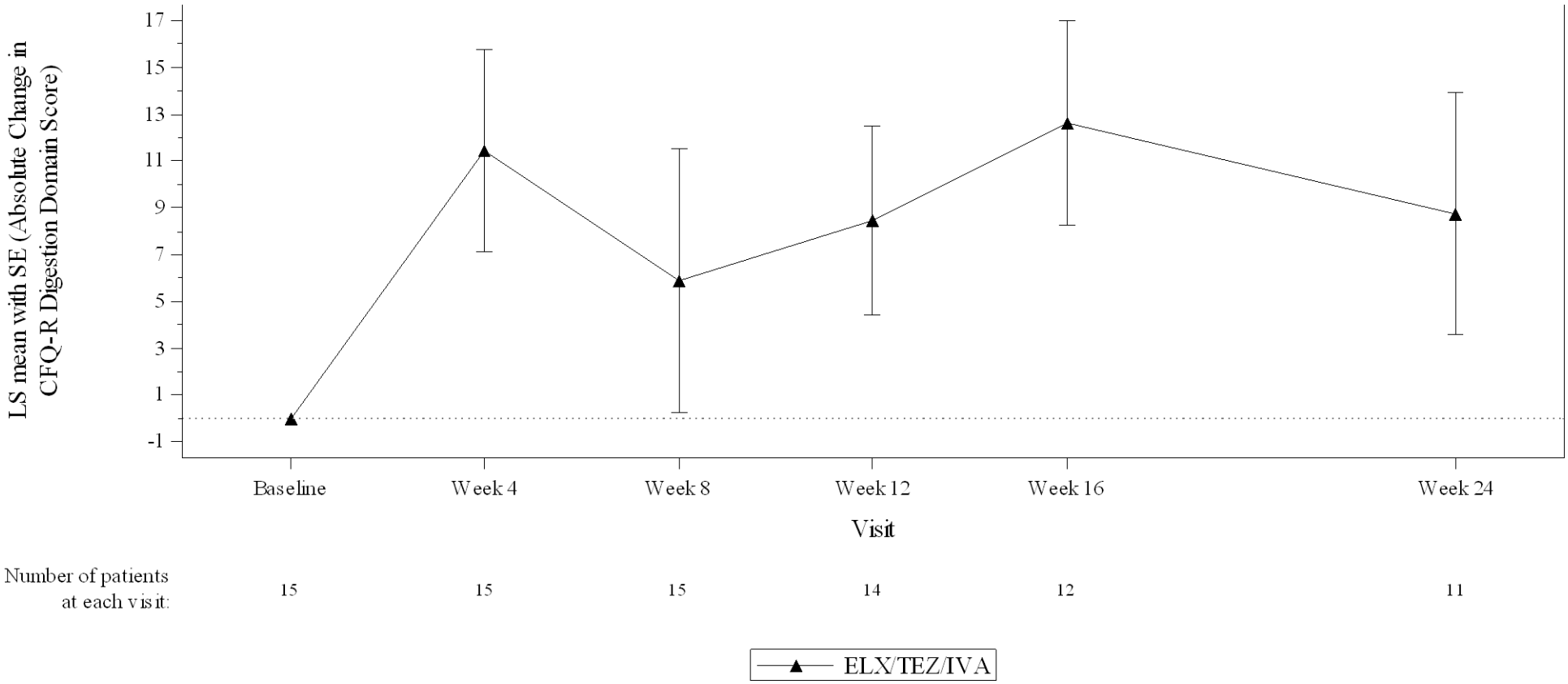
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



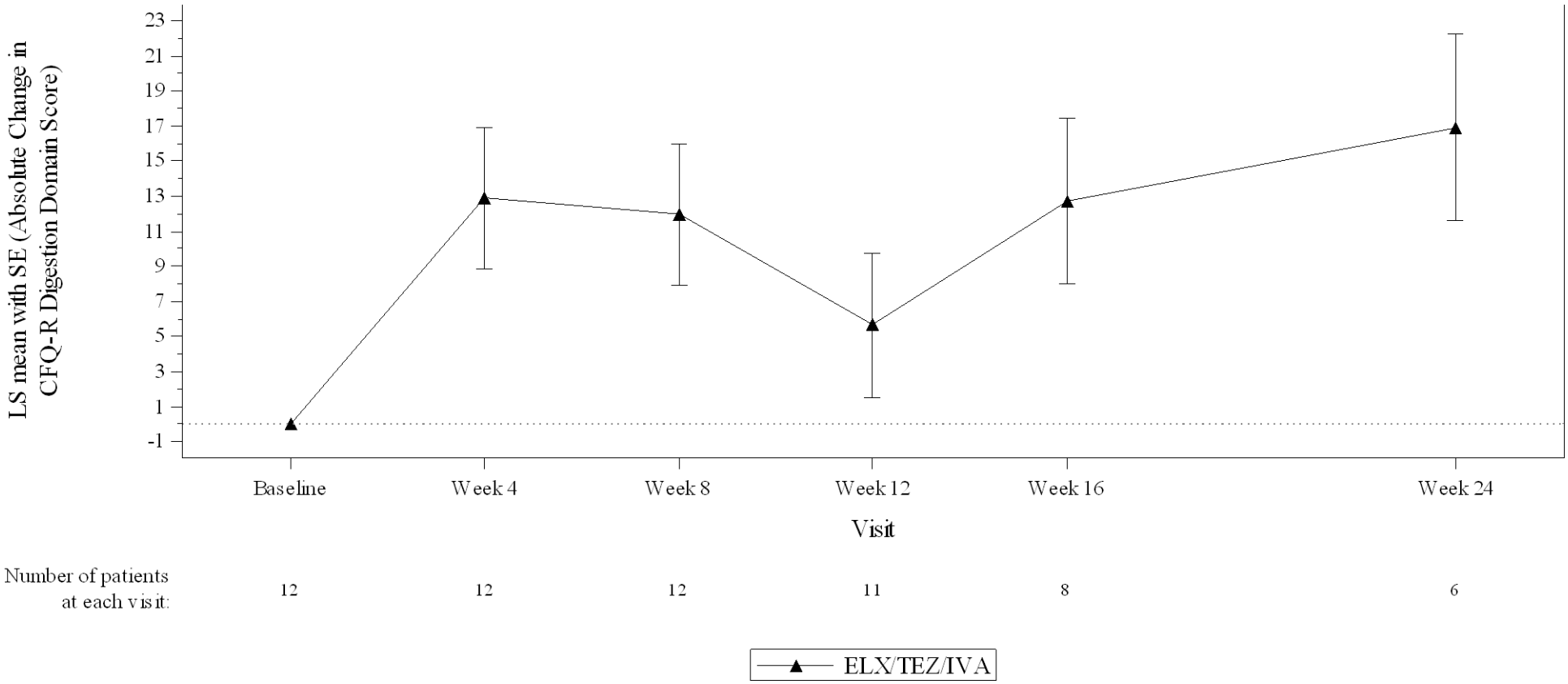
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



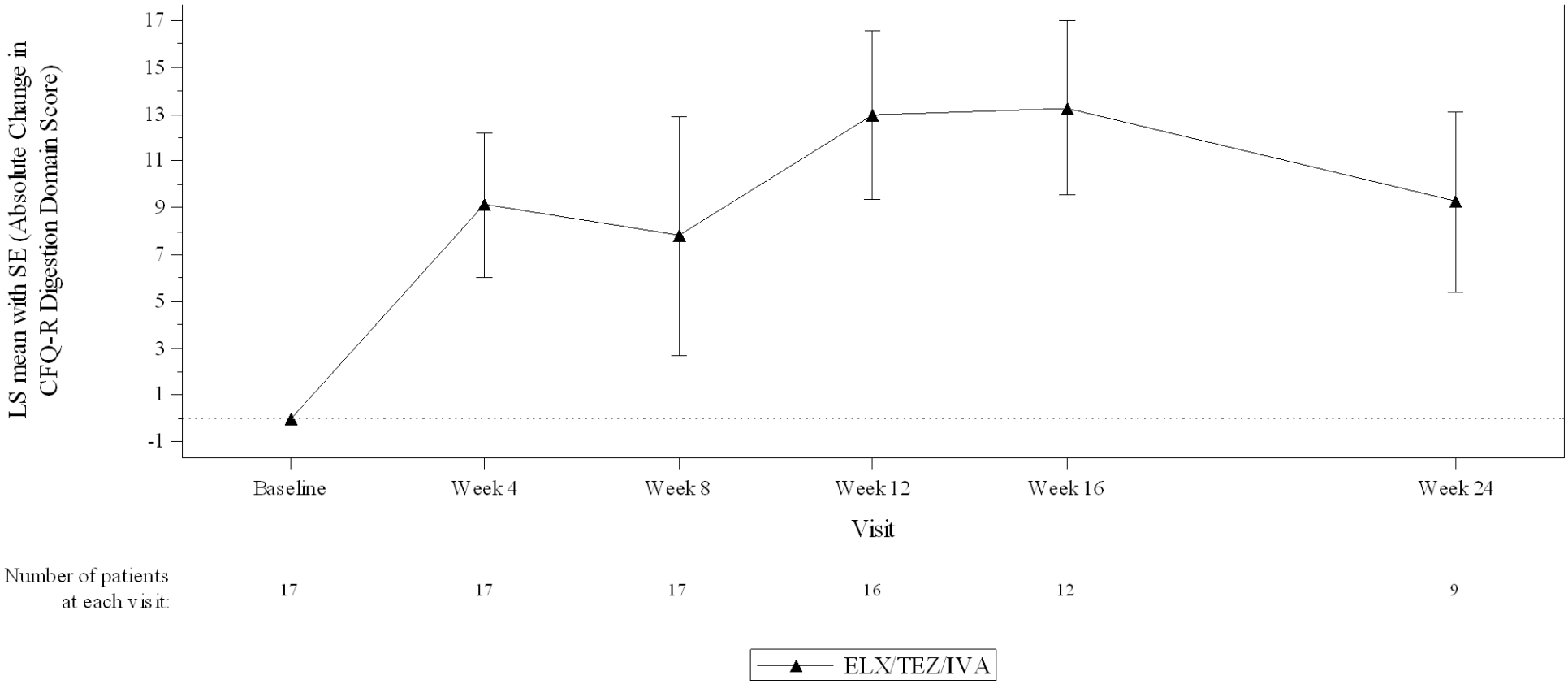
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

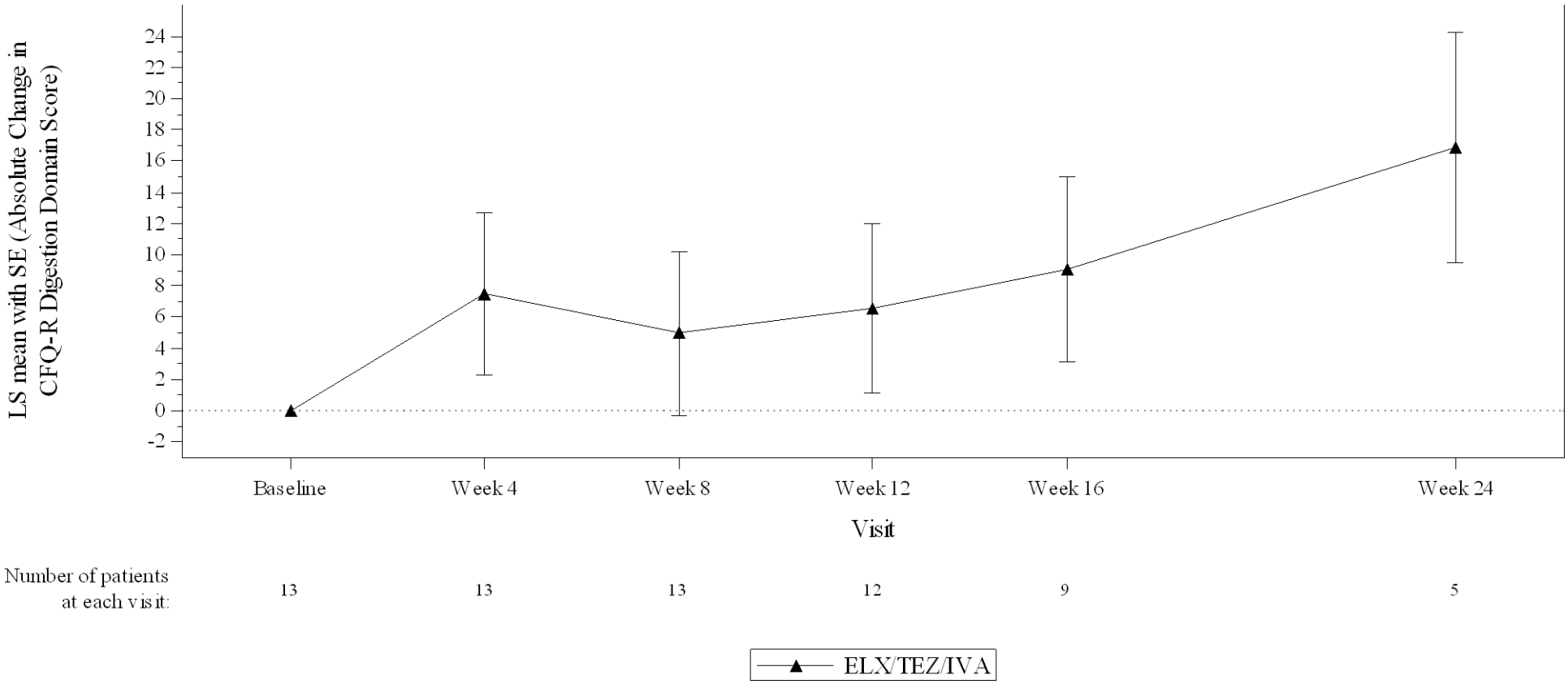
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

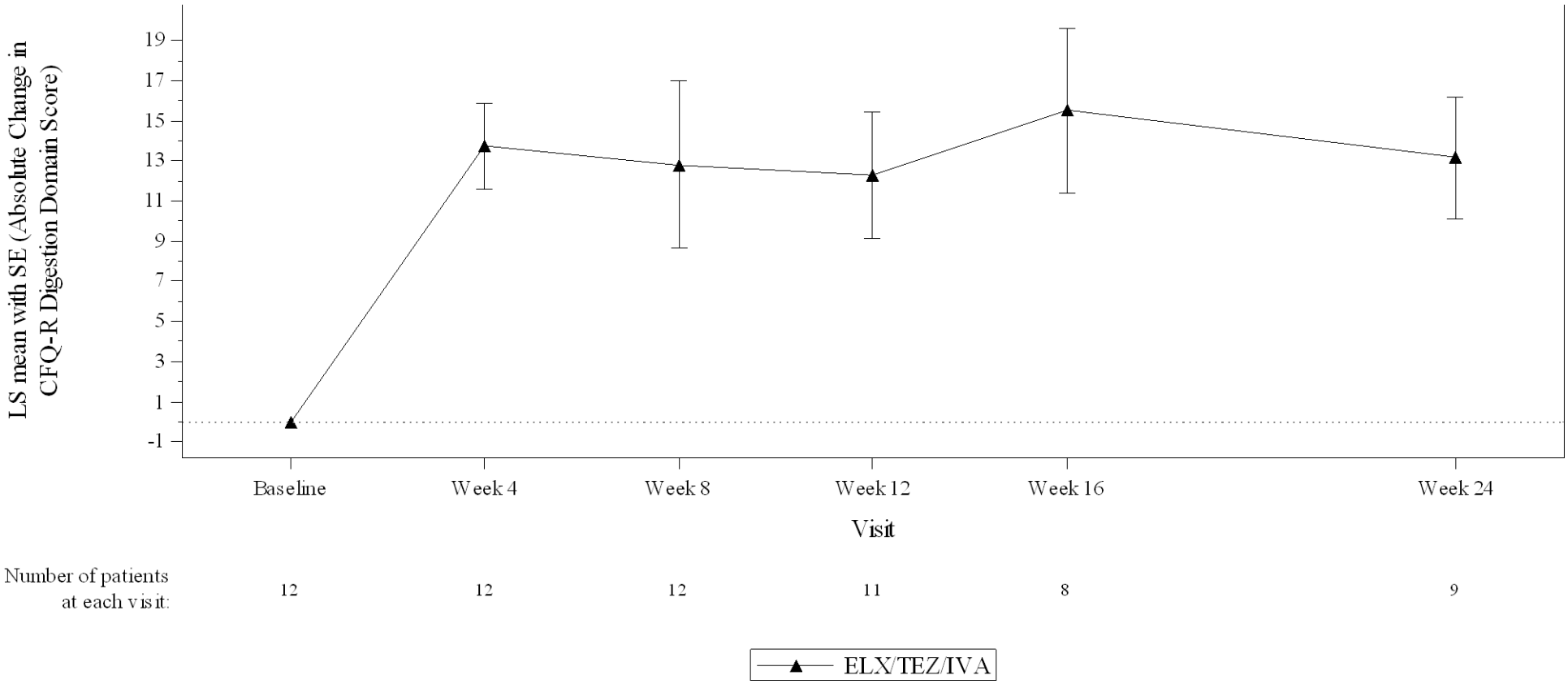
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
LCI2.5 at baseline <10



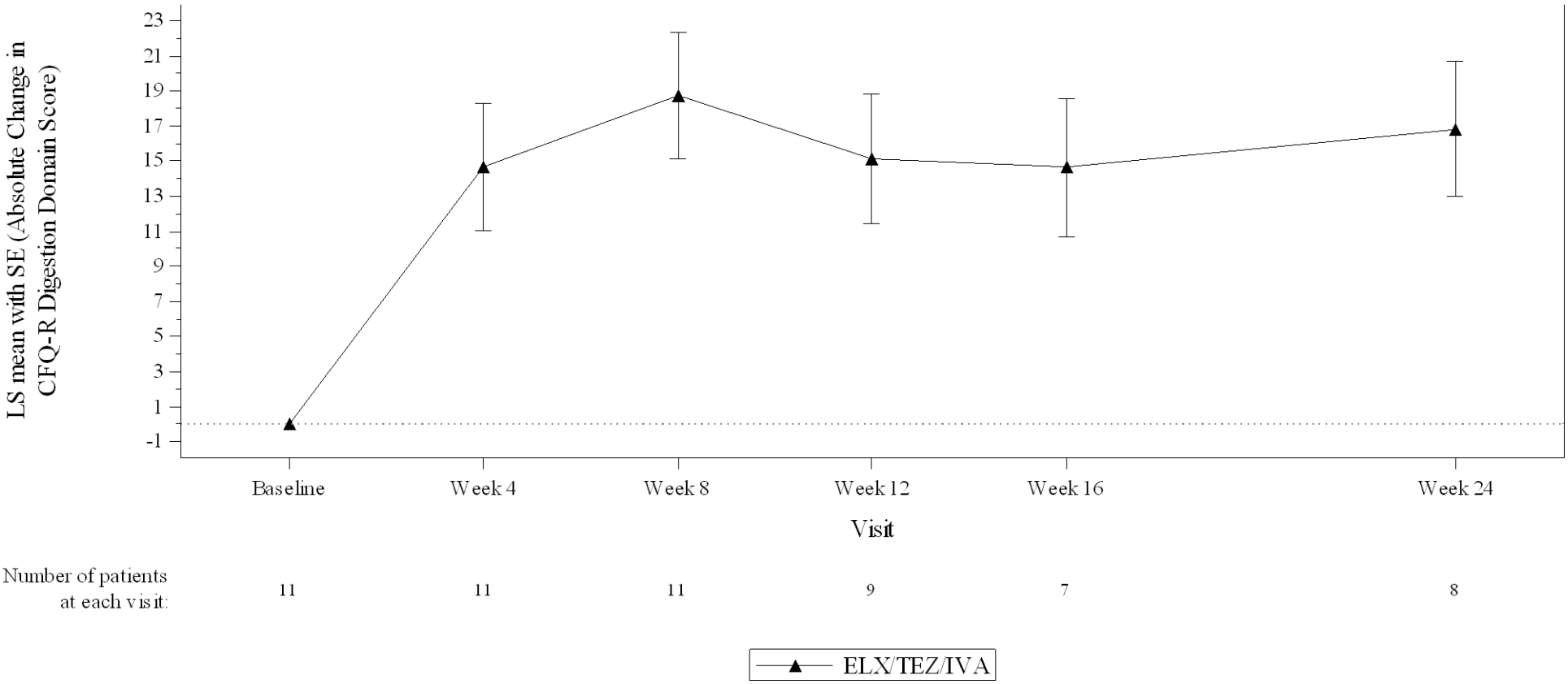
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
LCI2.5 at baseline ≥10



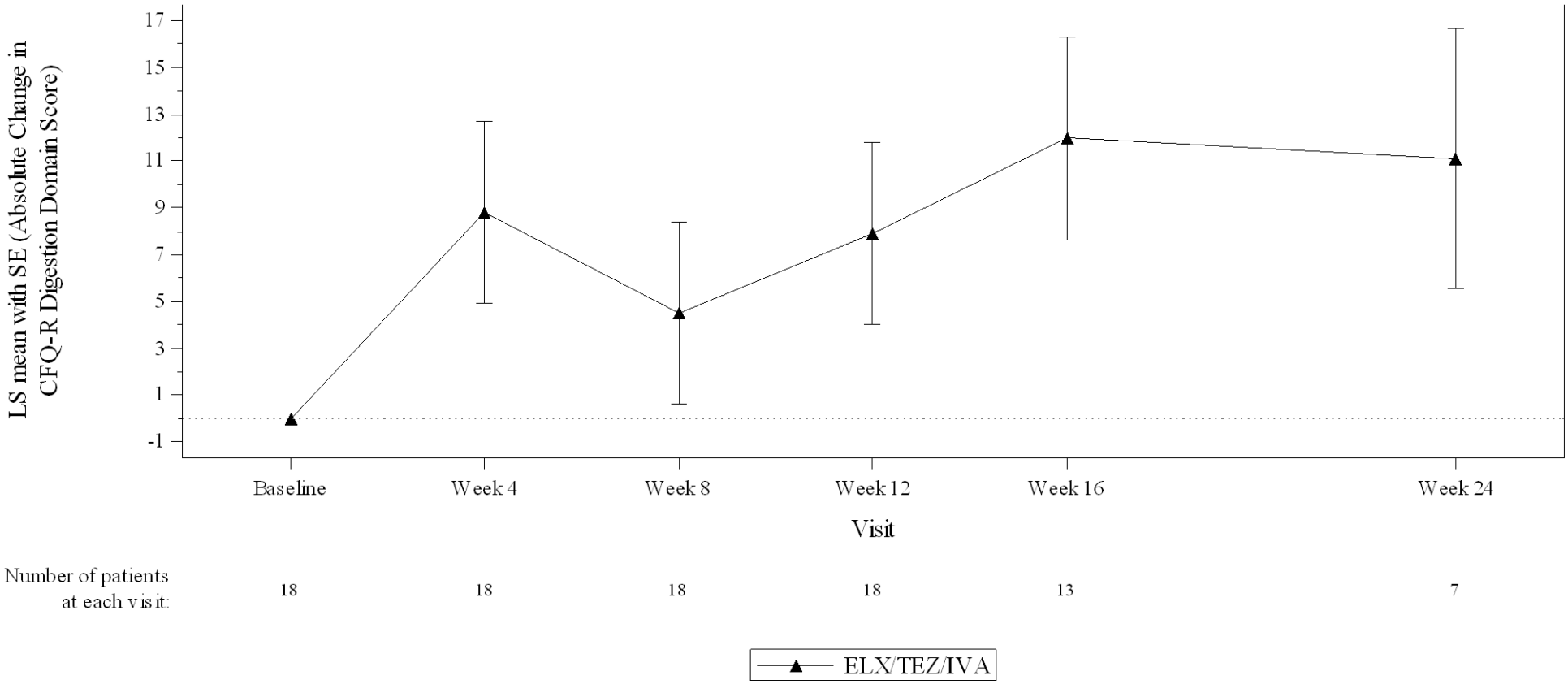
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



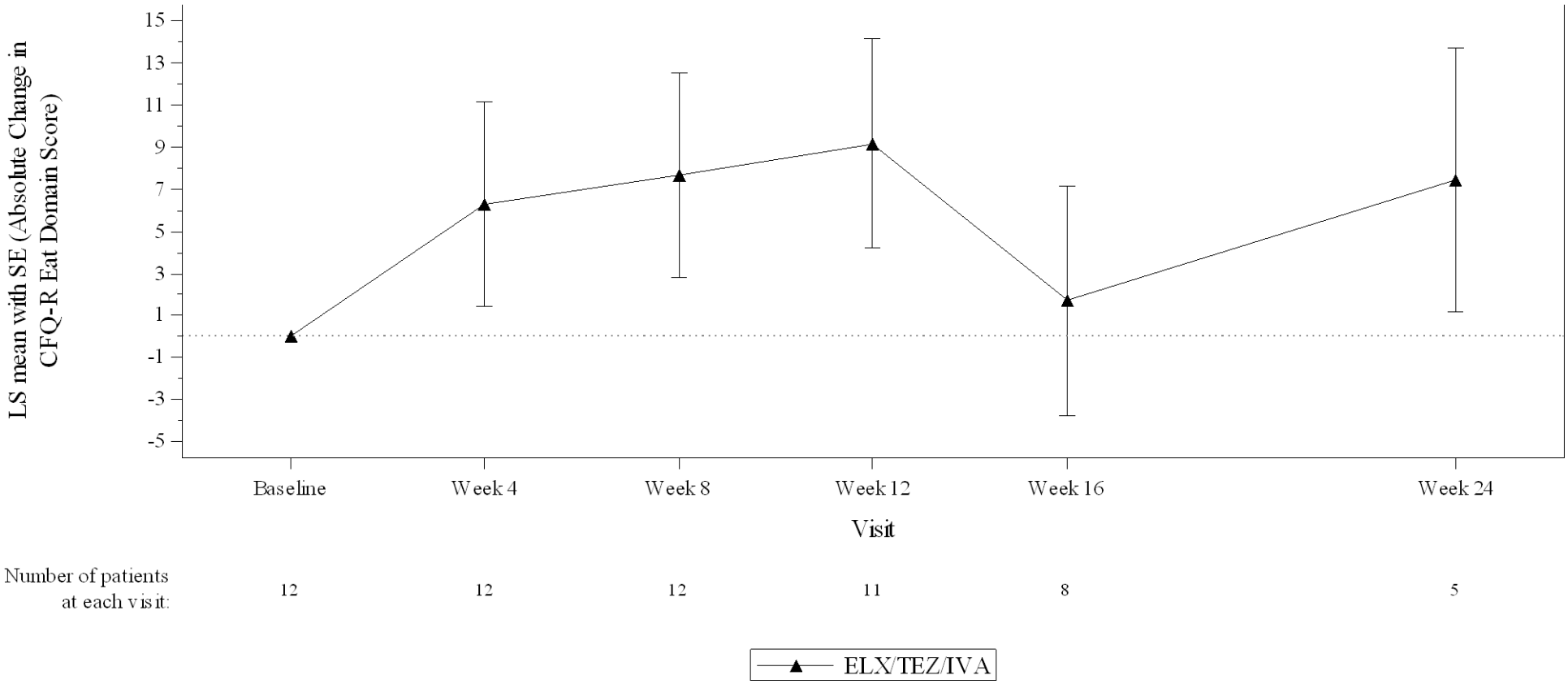
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Digestion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



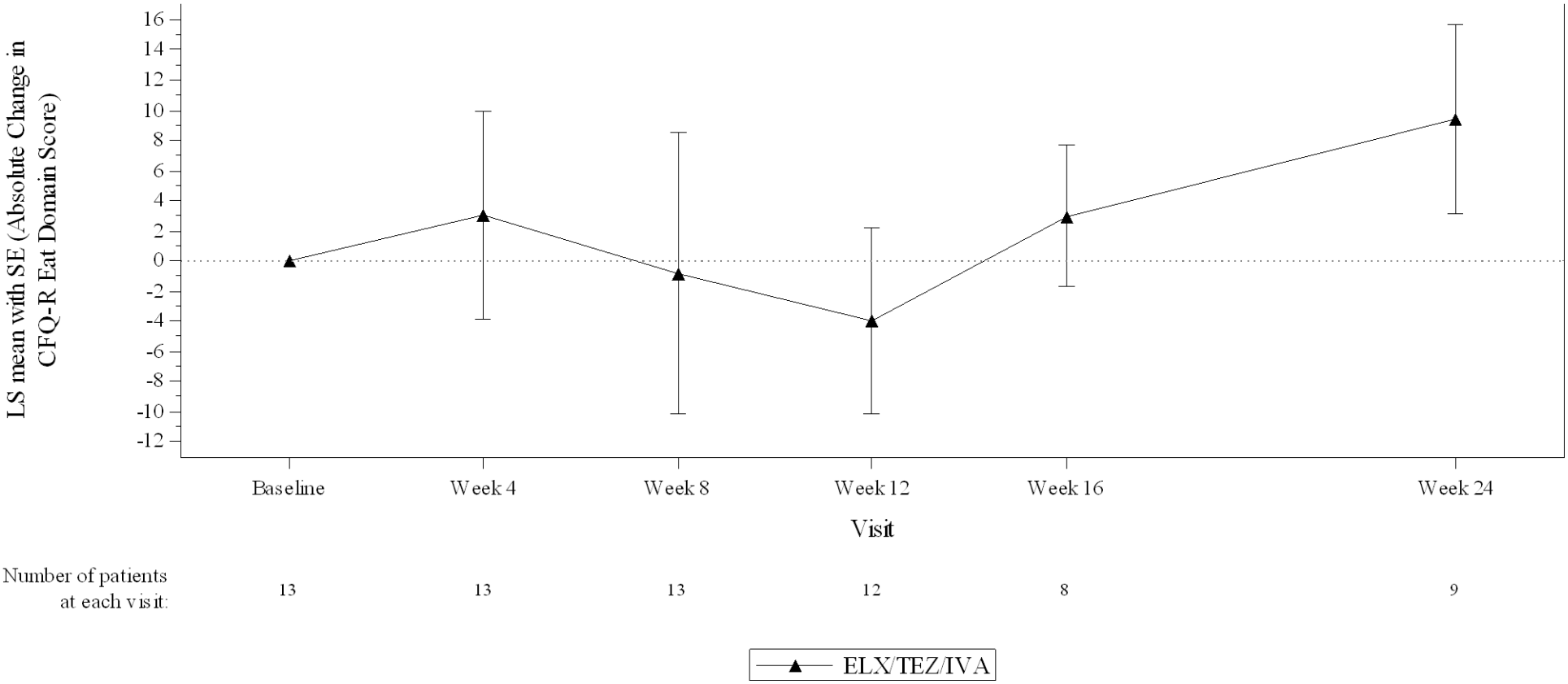
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



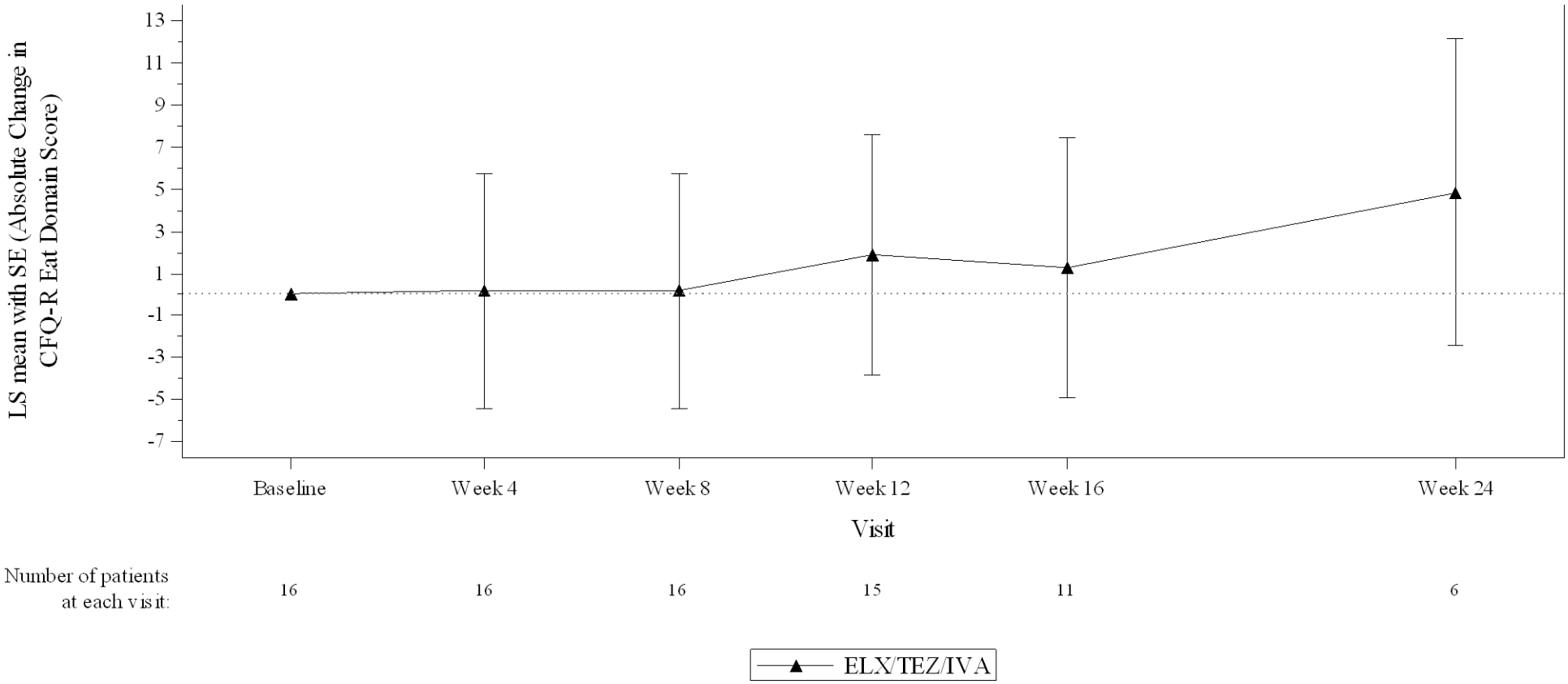
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



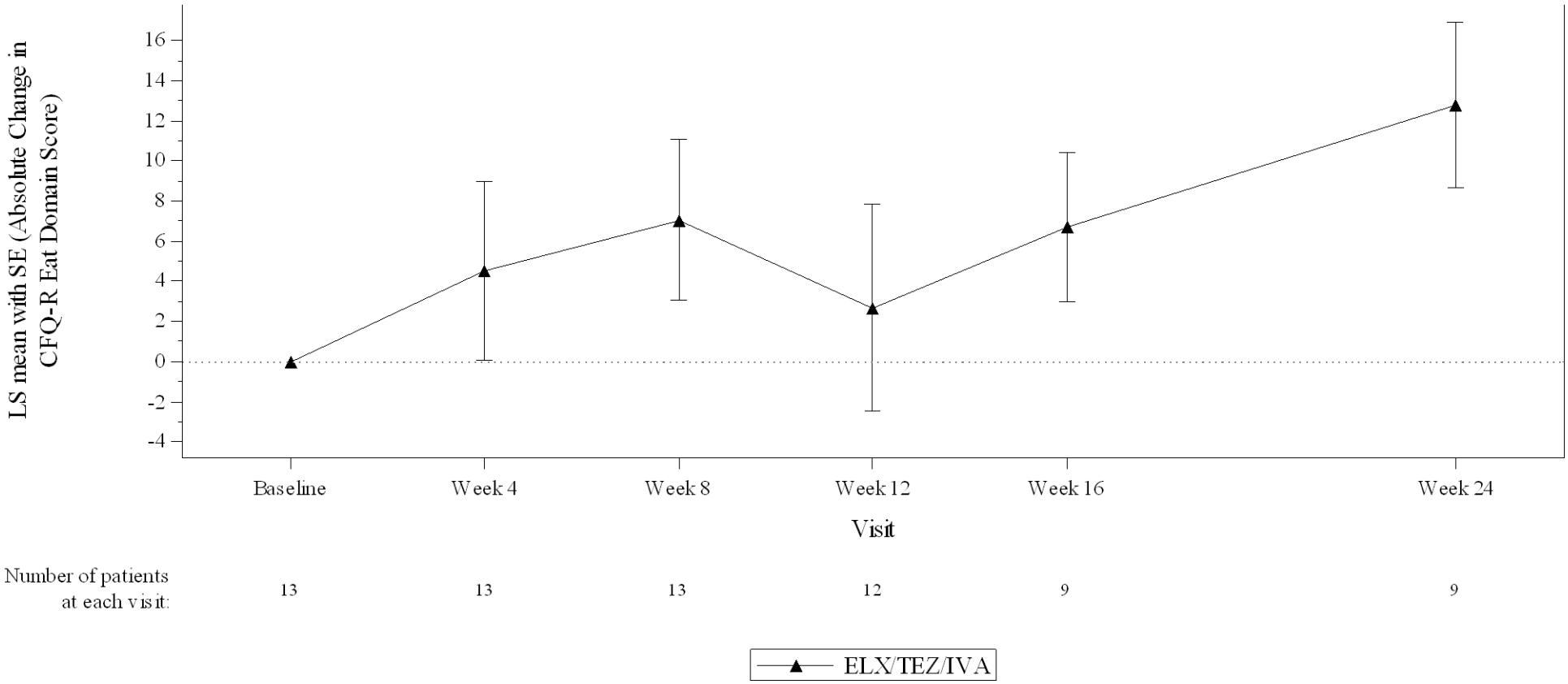
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at Baseline <30kg



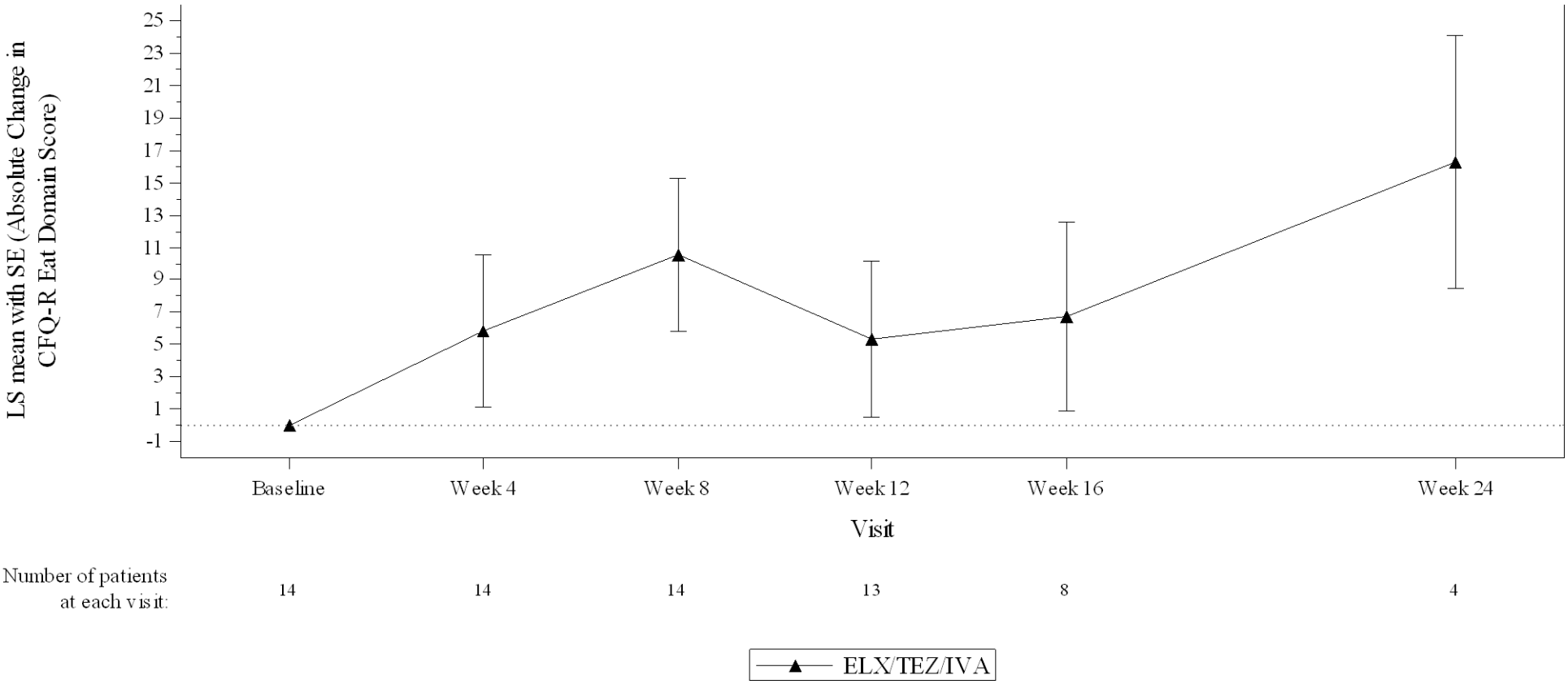
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Weight at Baseline ≥30kg



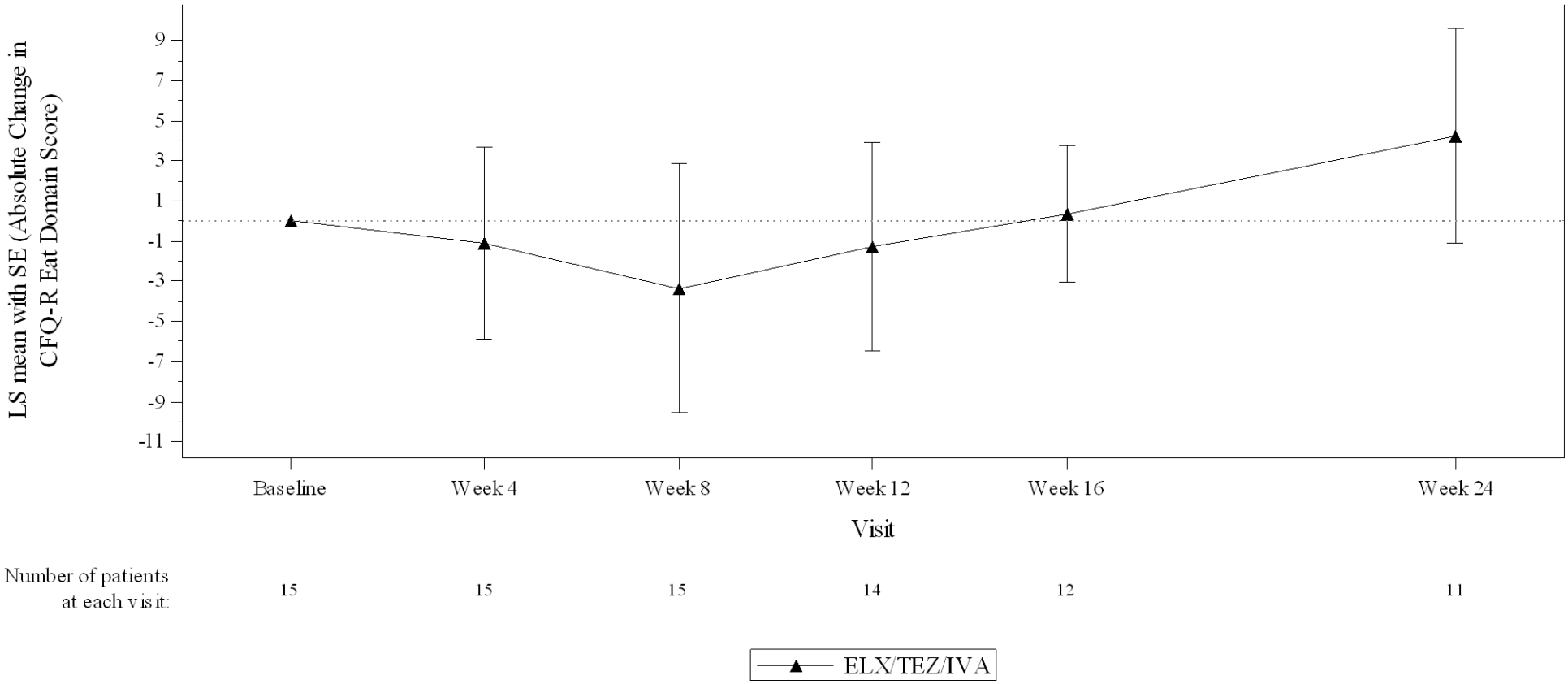
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



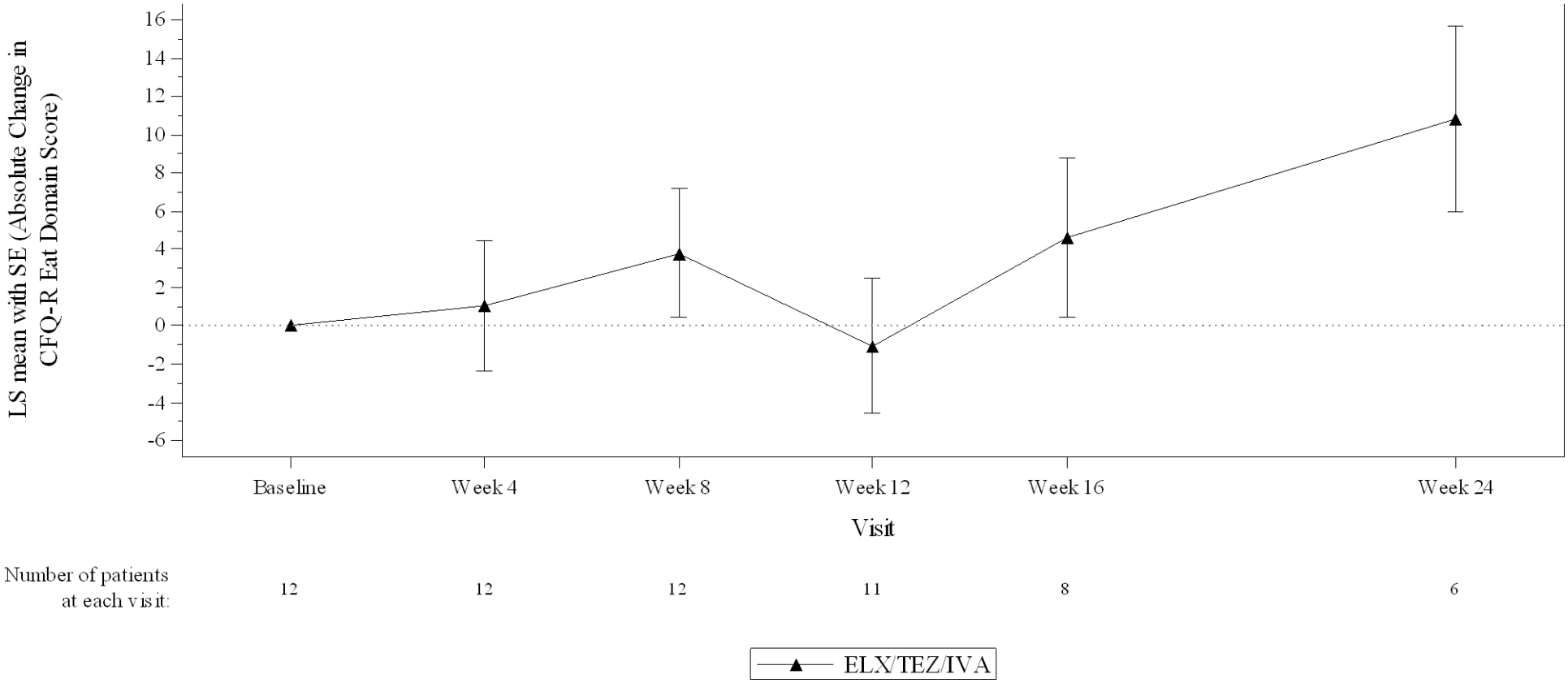
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



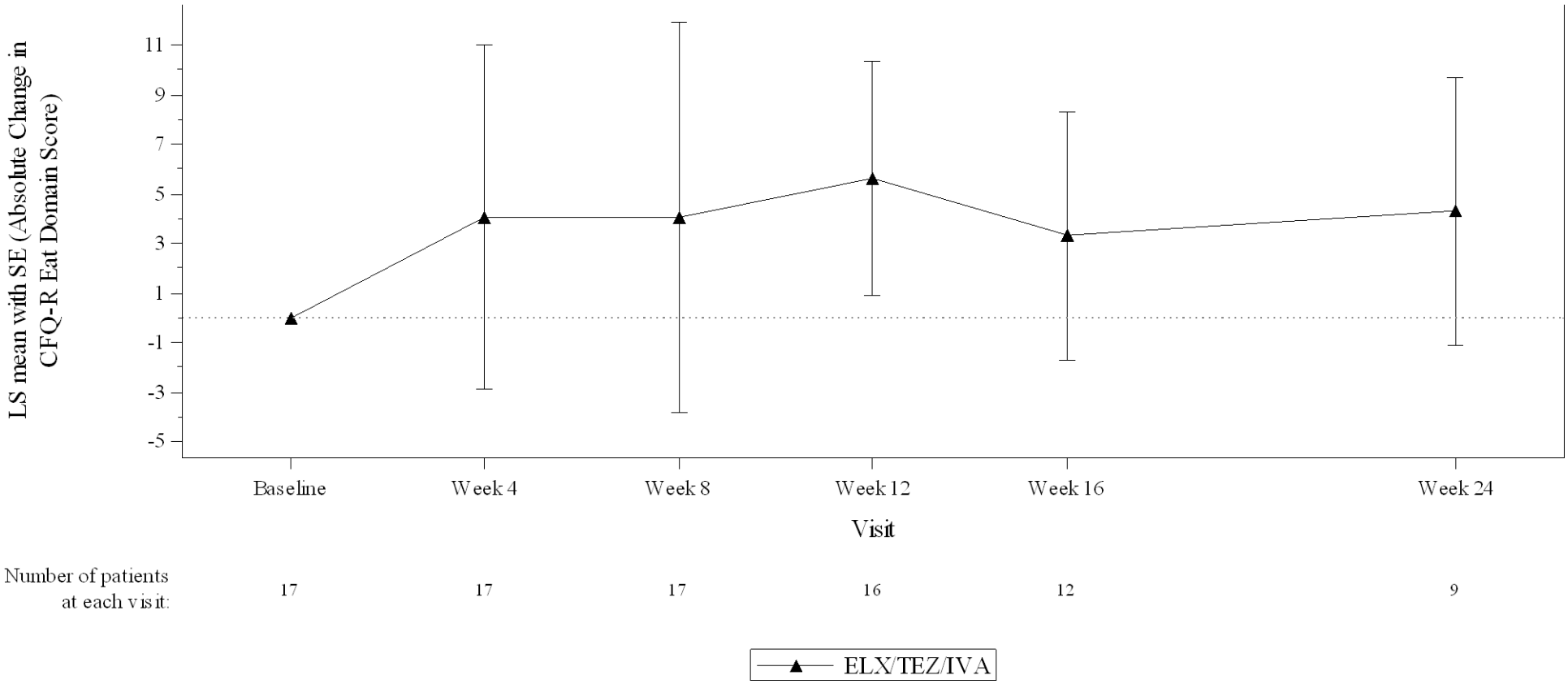
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

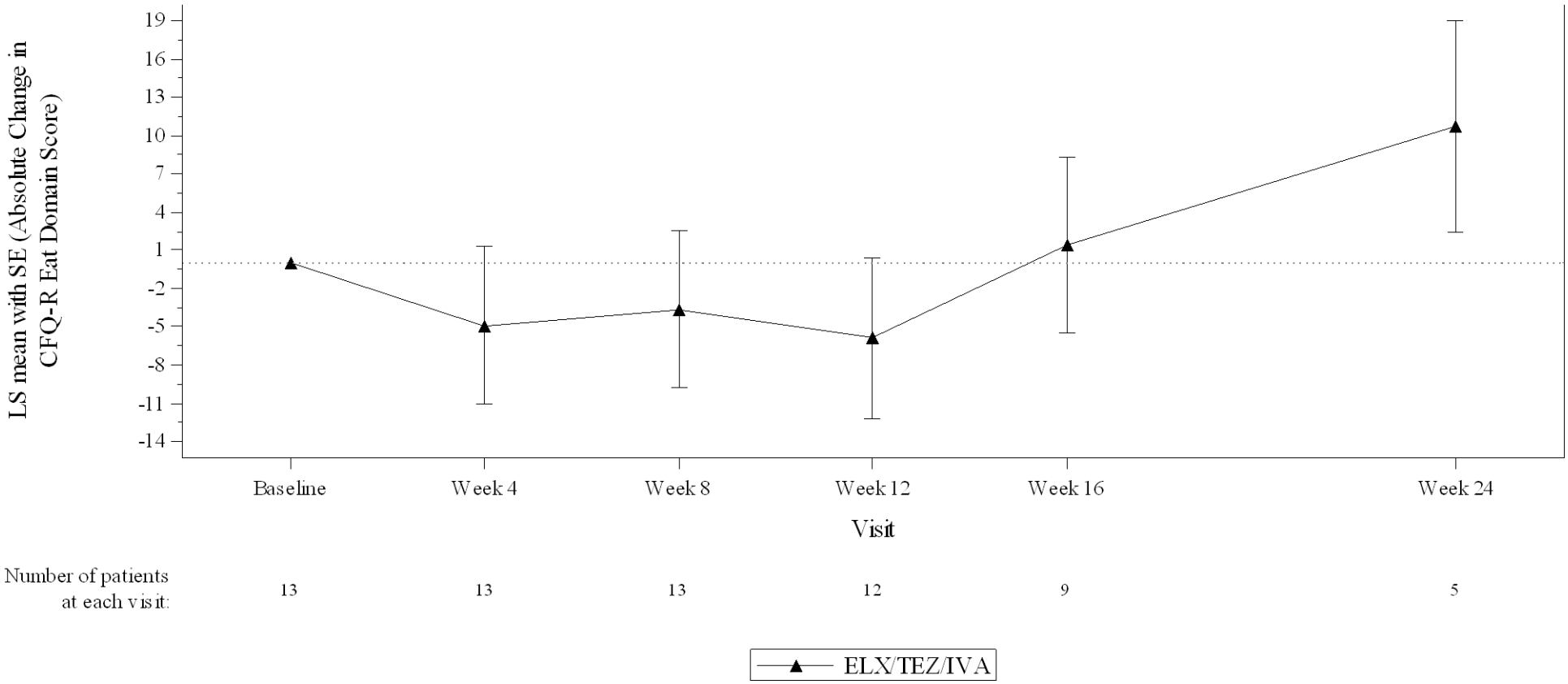
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

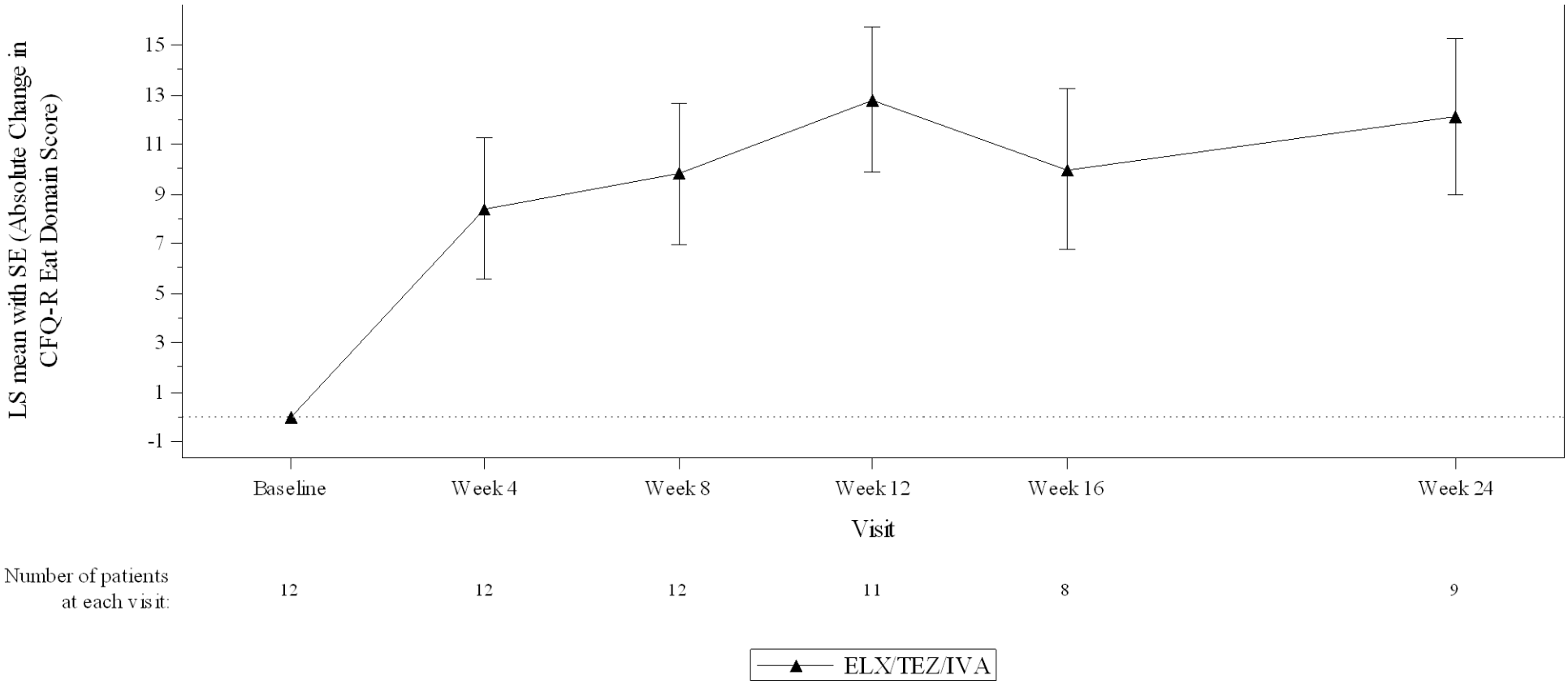
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI2.5 at baseline <10



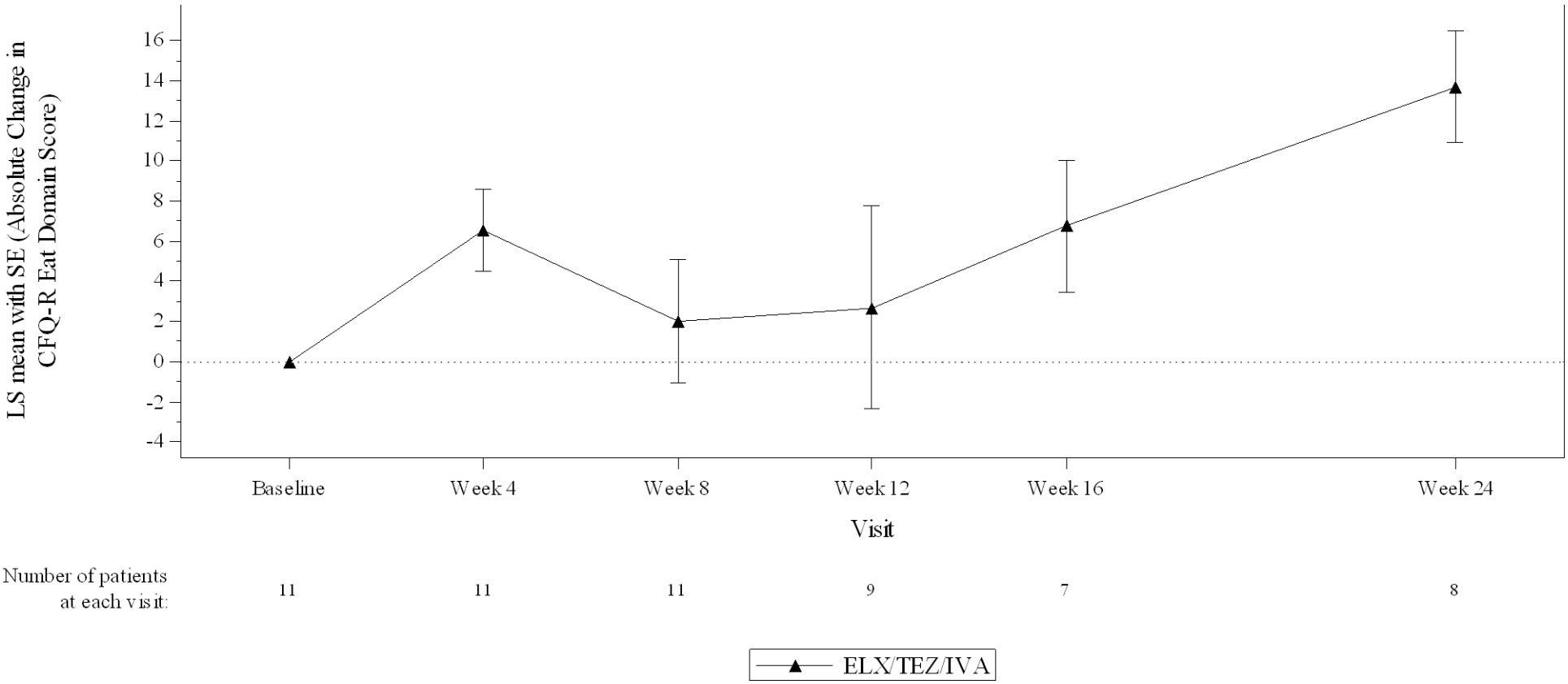
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
LCI2.5 at baseline ≥10



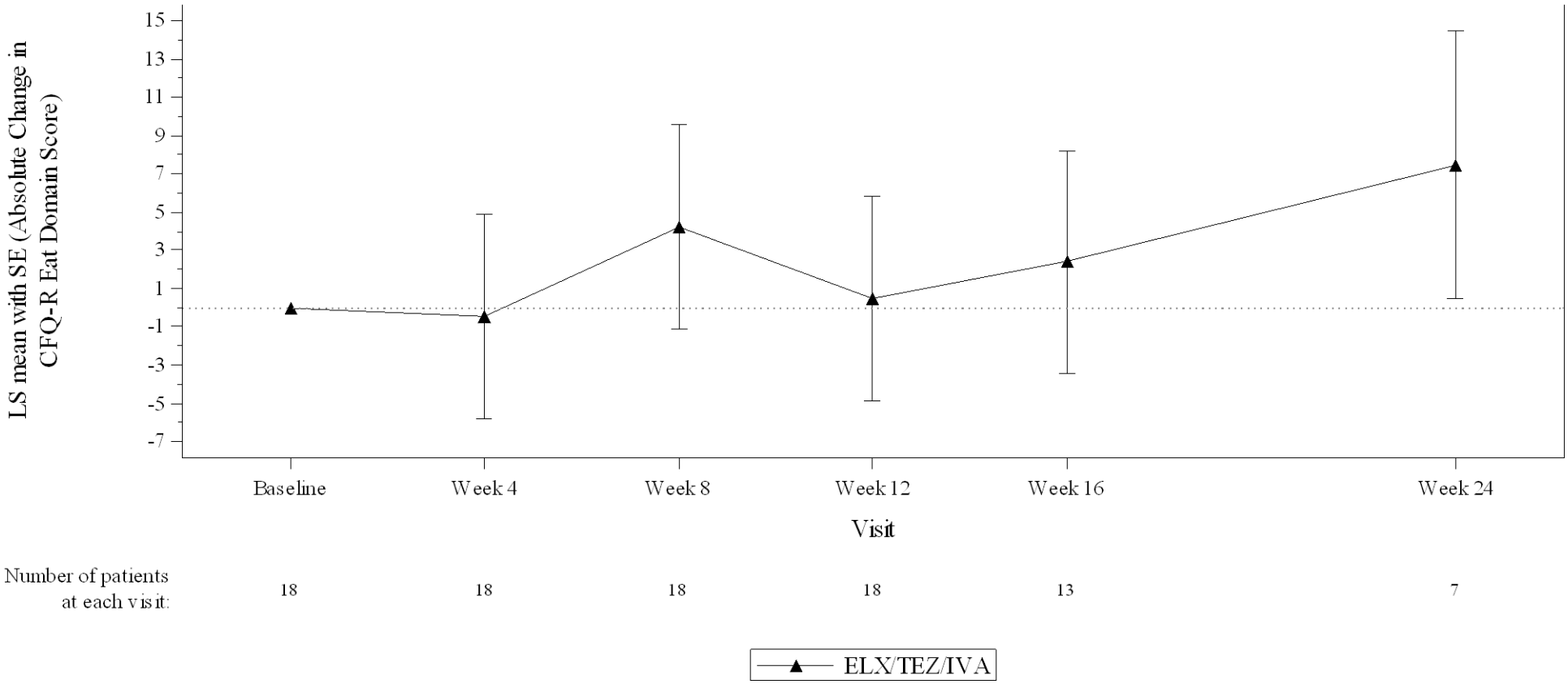
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



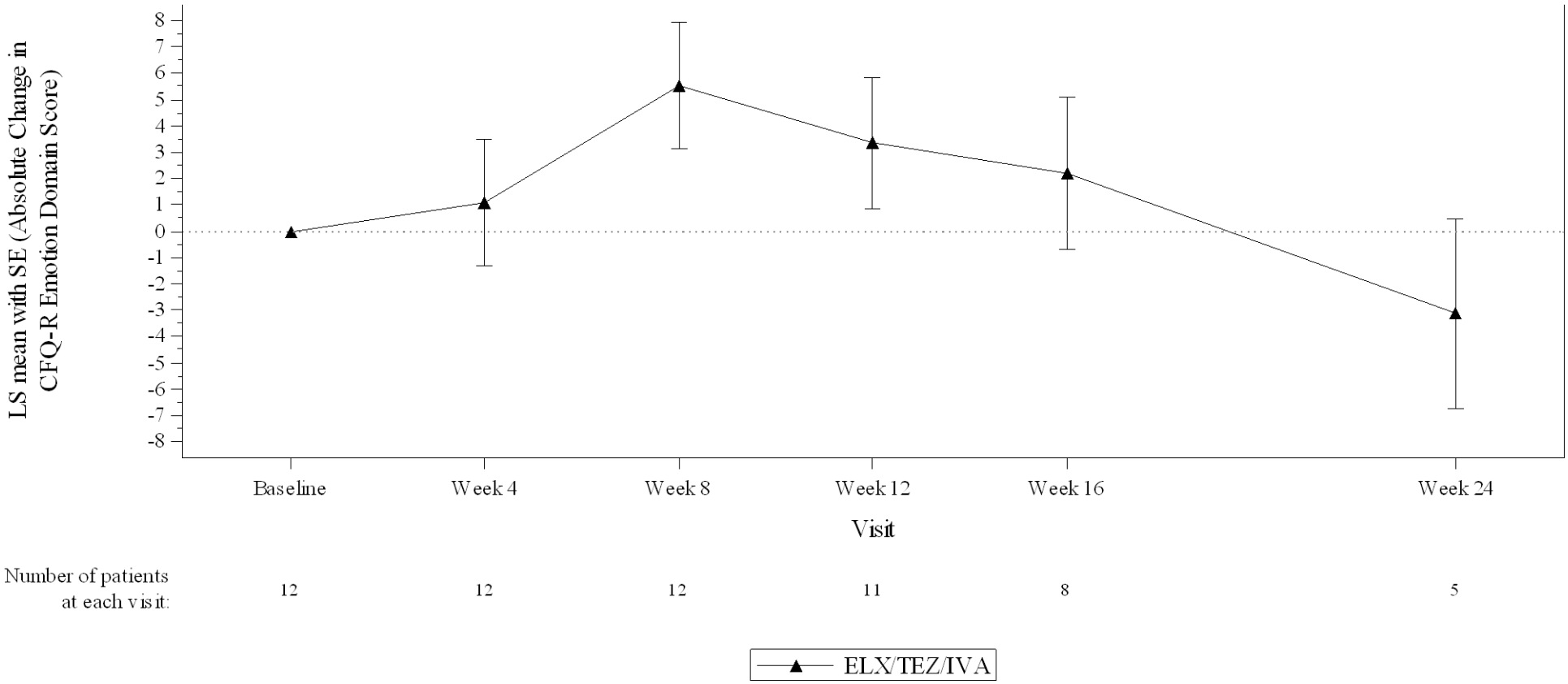
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Eat
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



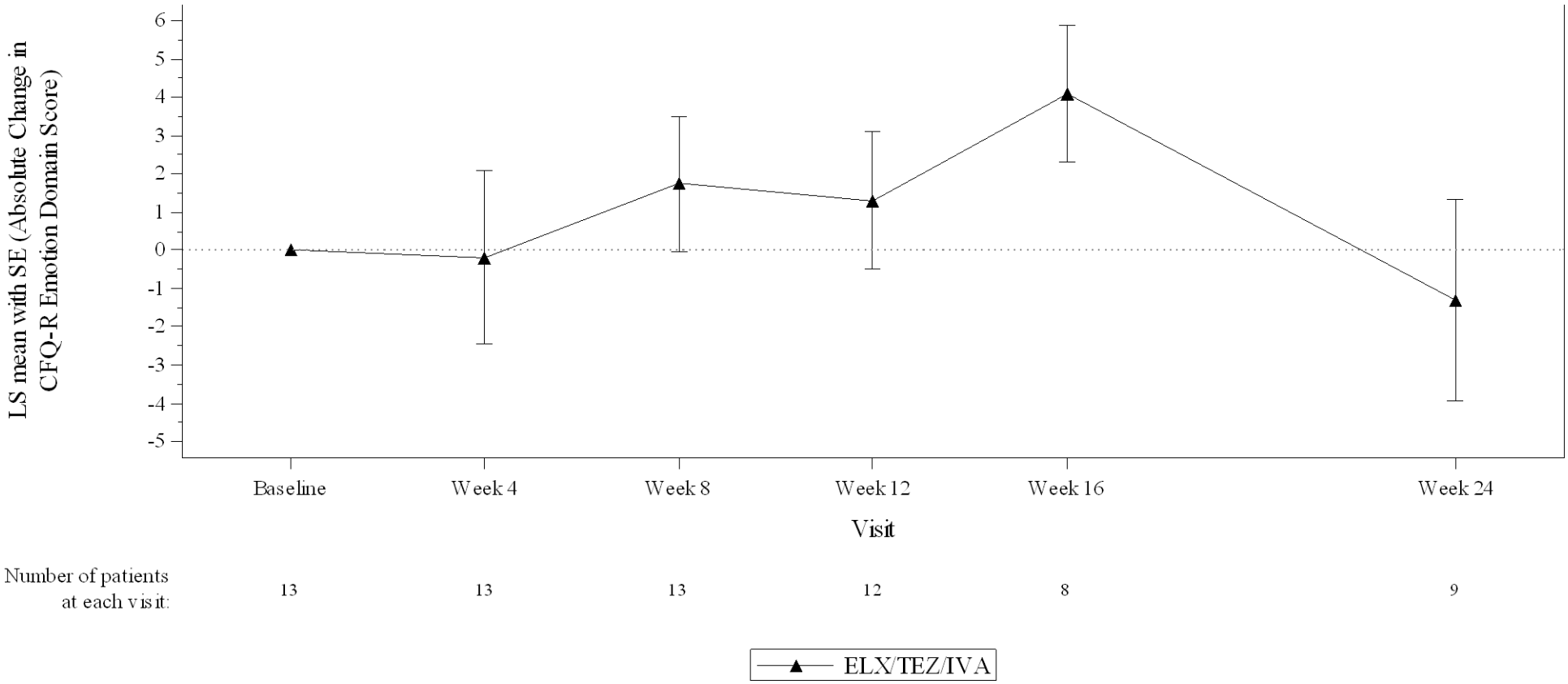
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



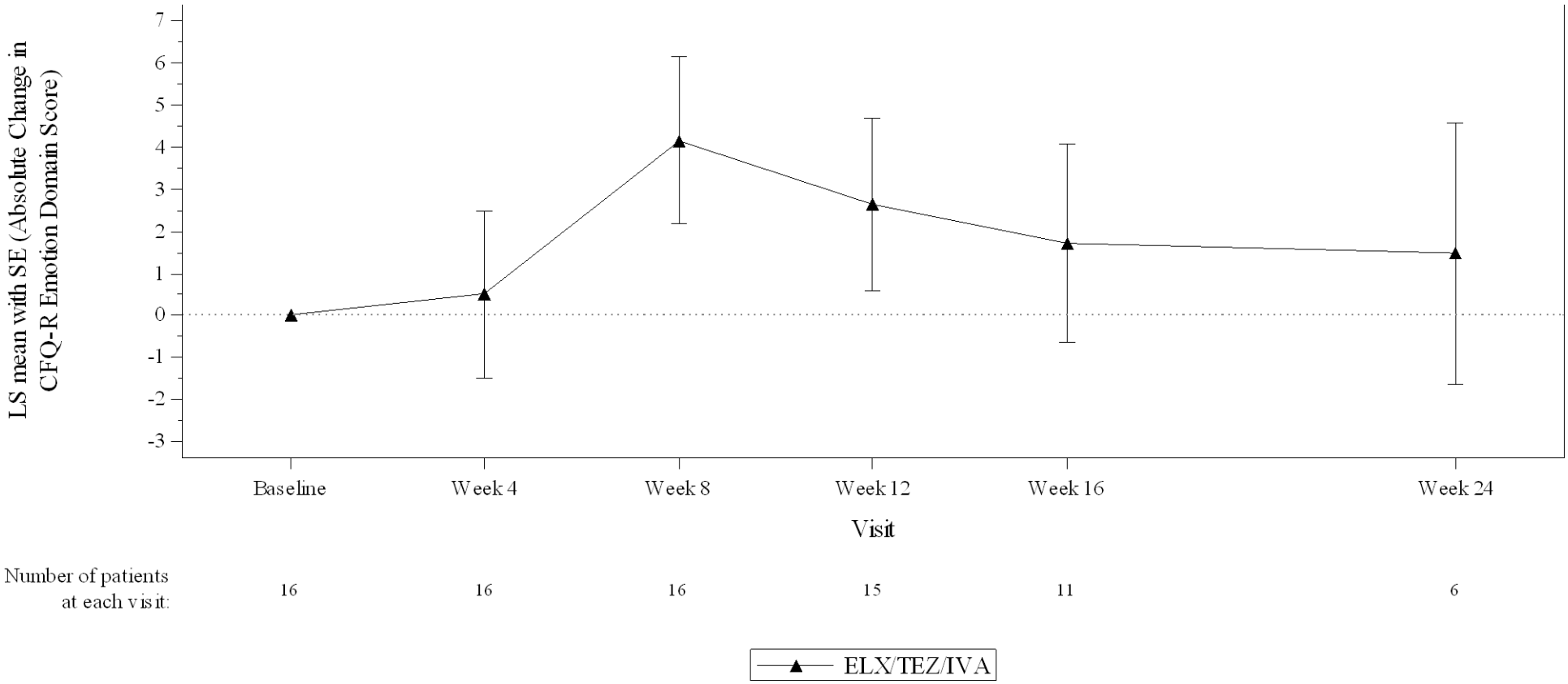
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



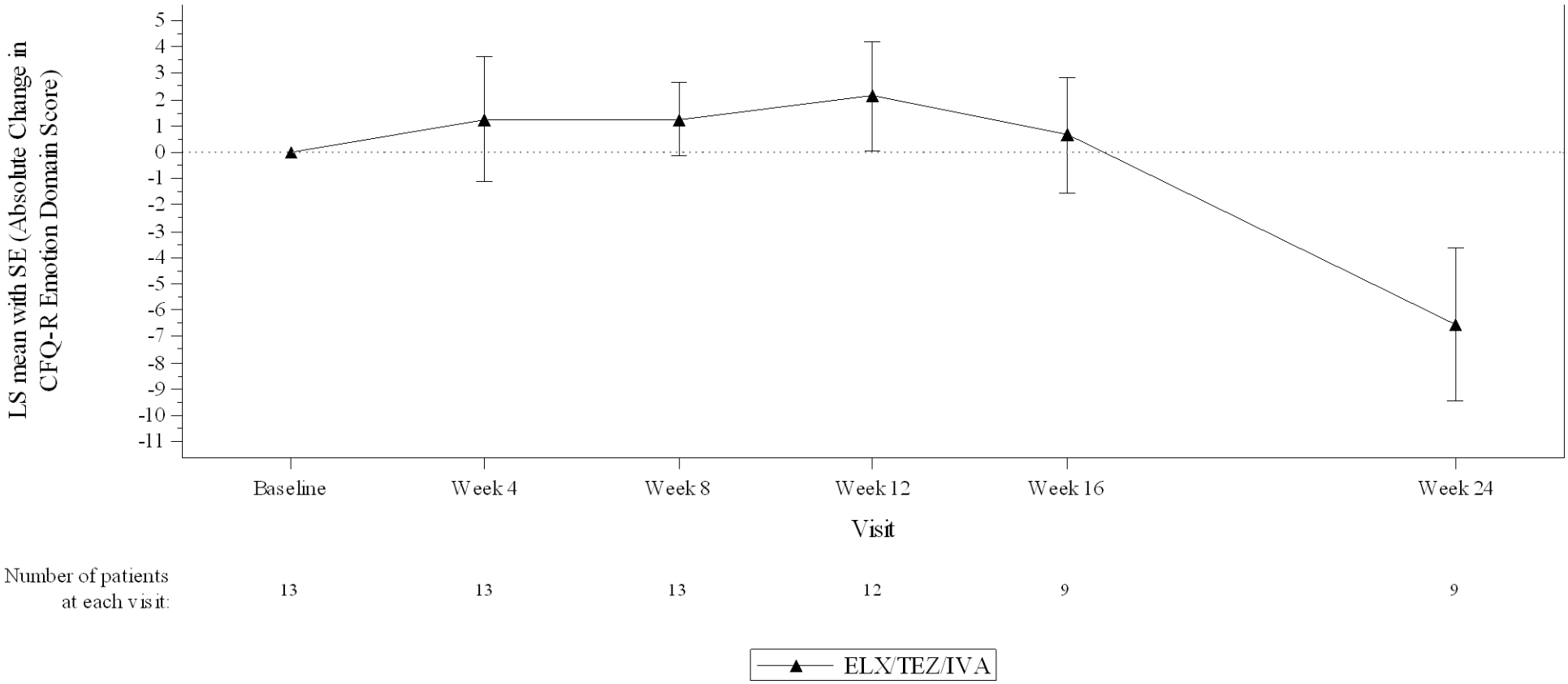
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at Baseline <30kg



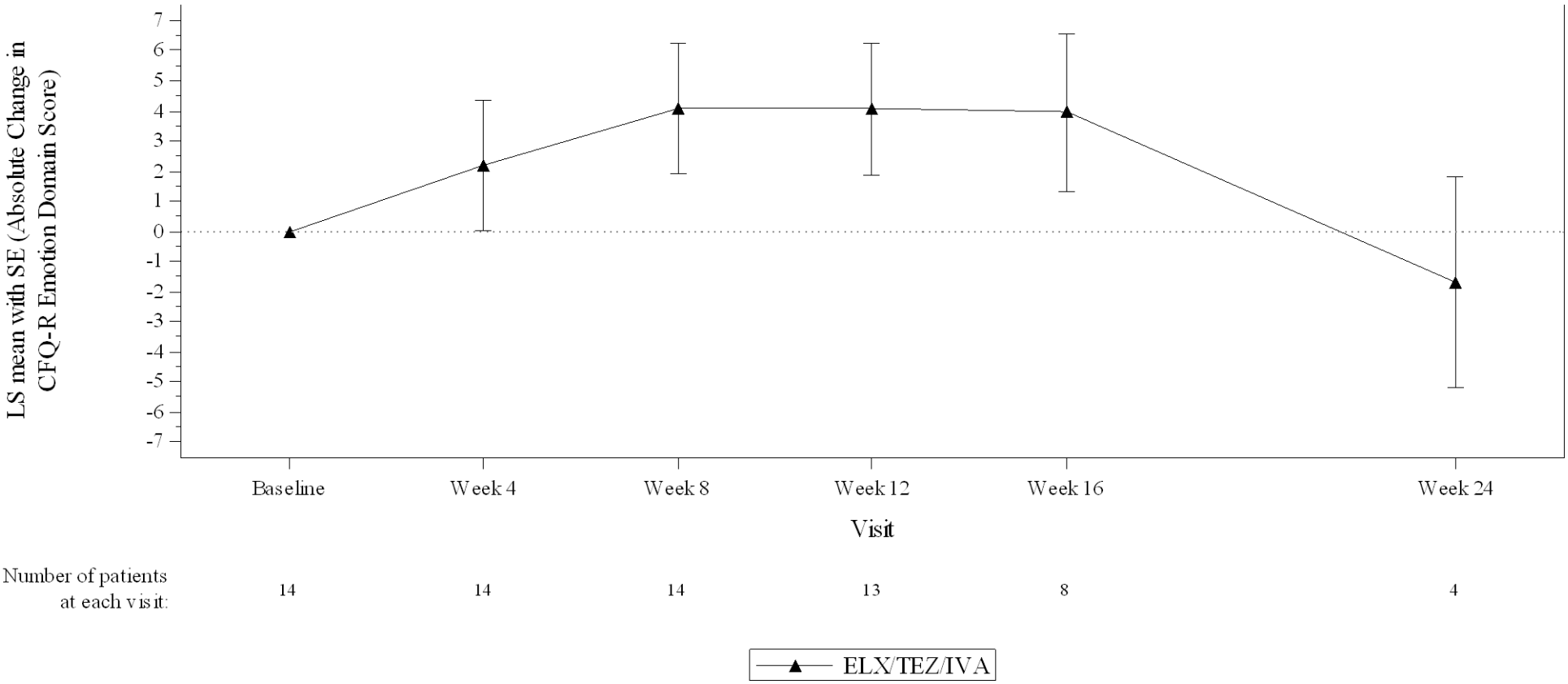
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Weight at Baseline ≥30kg



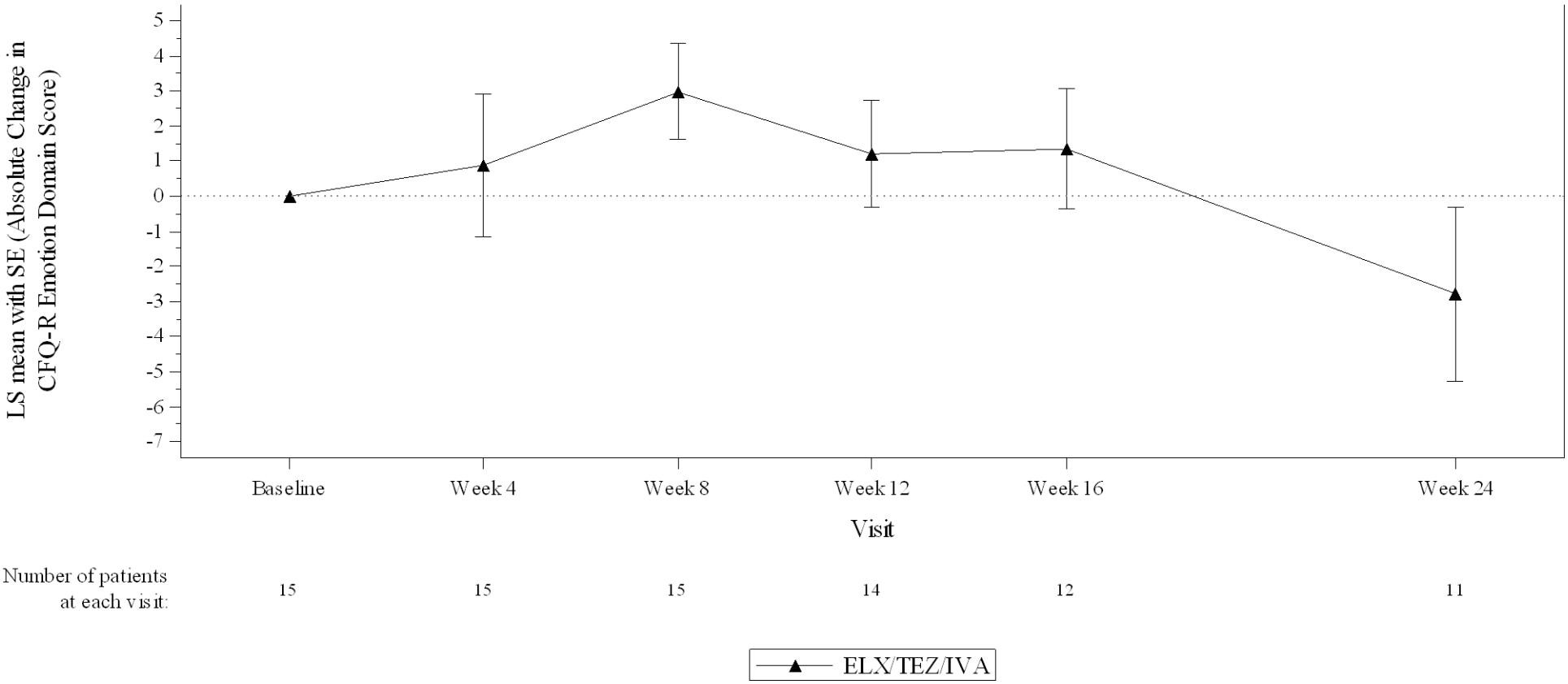
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



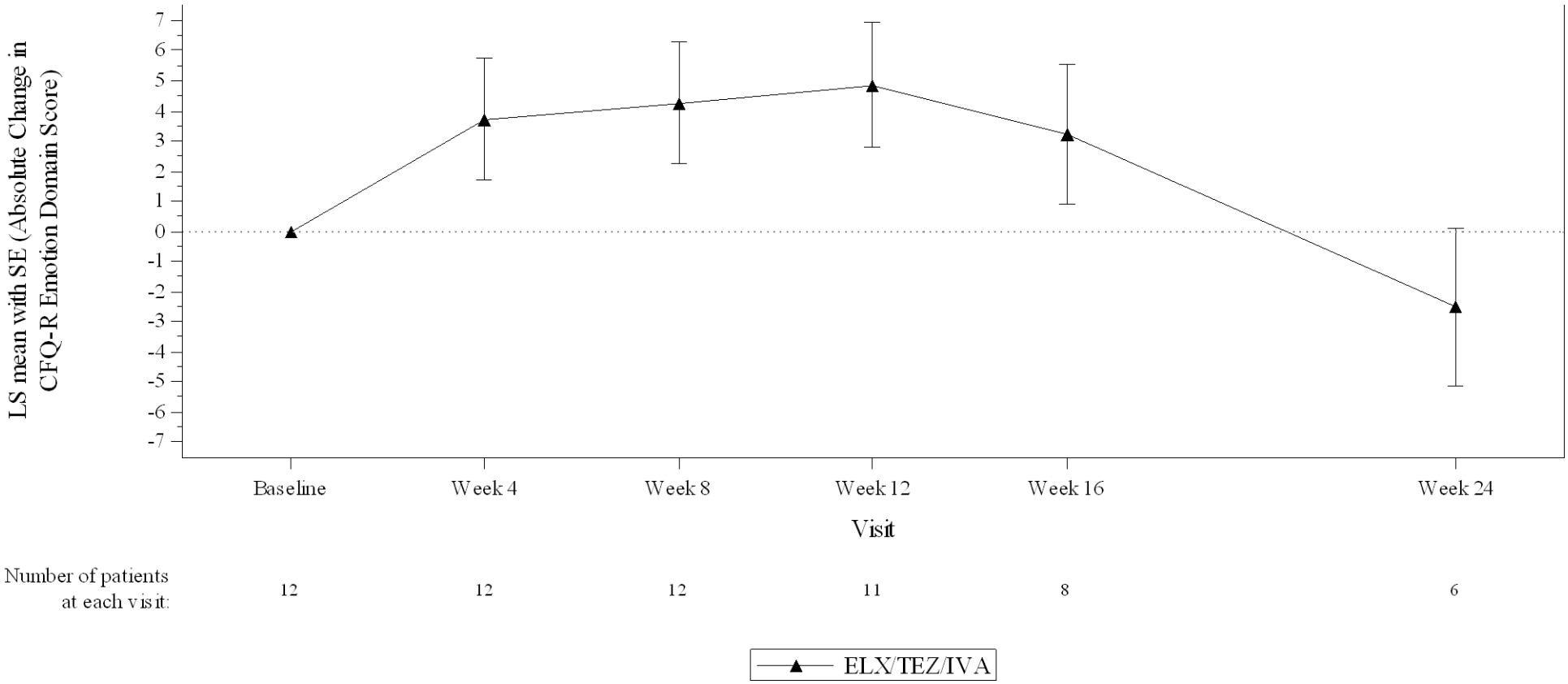
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



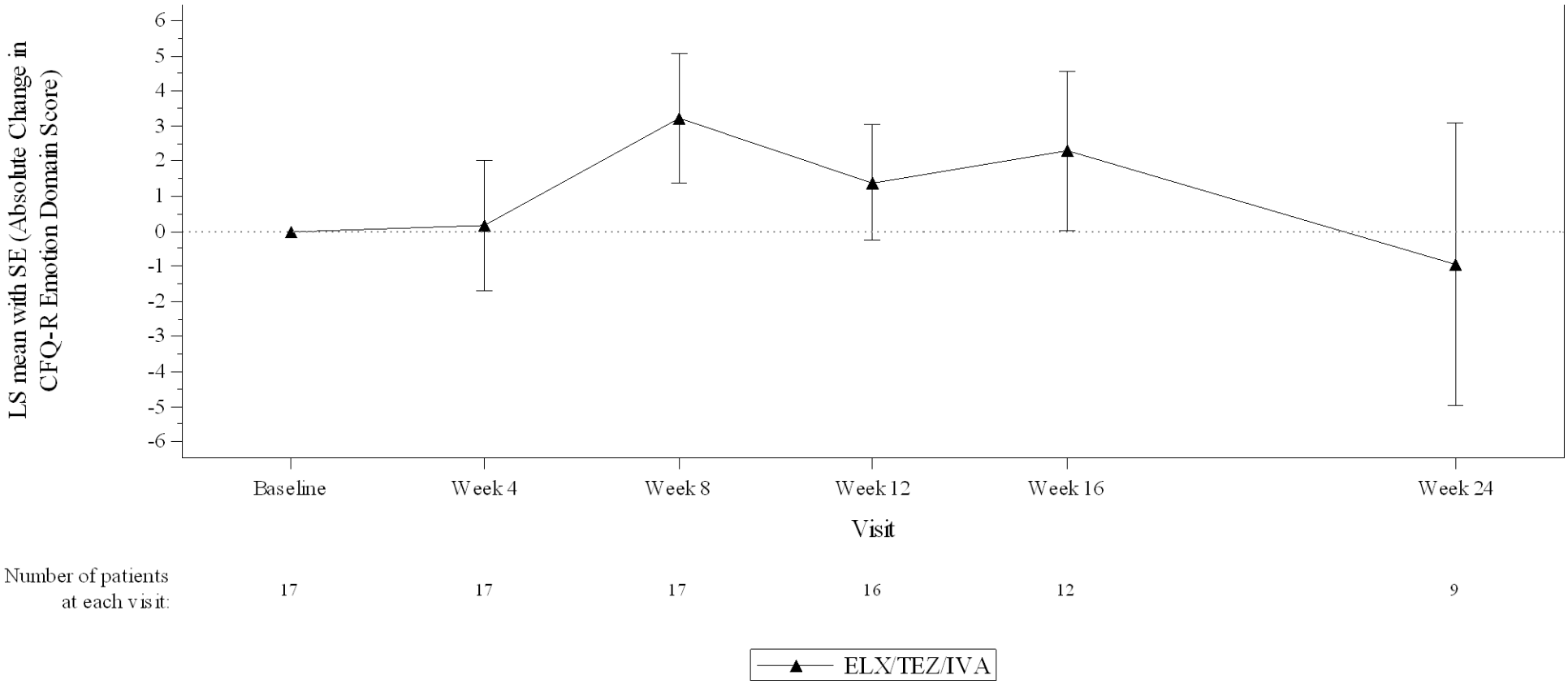
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

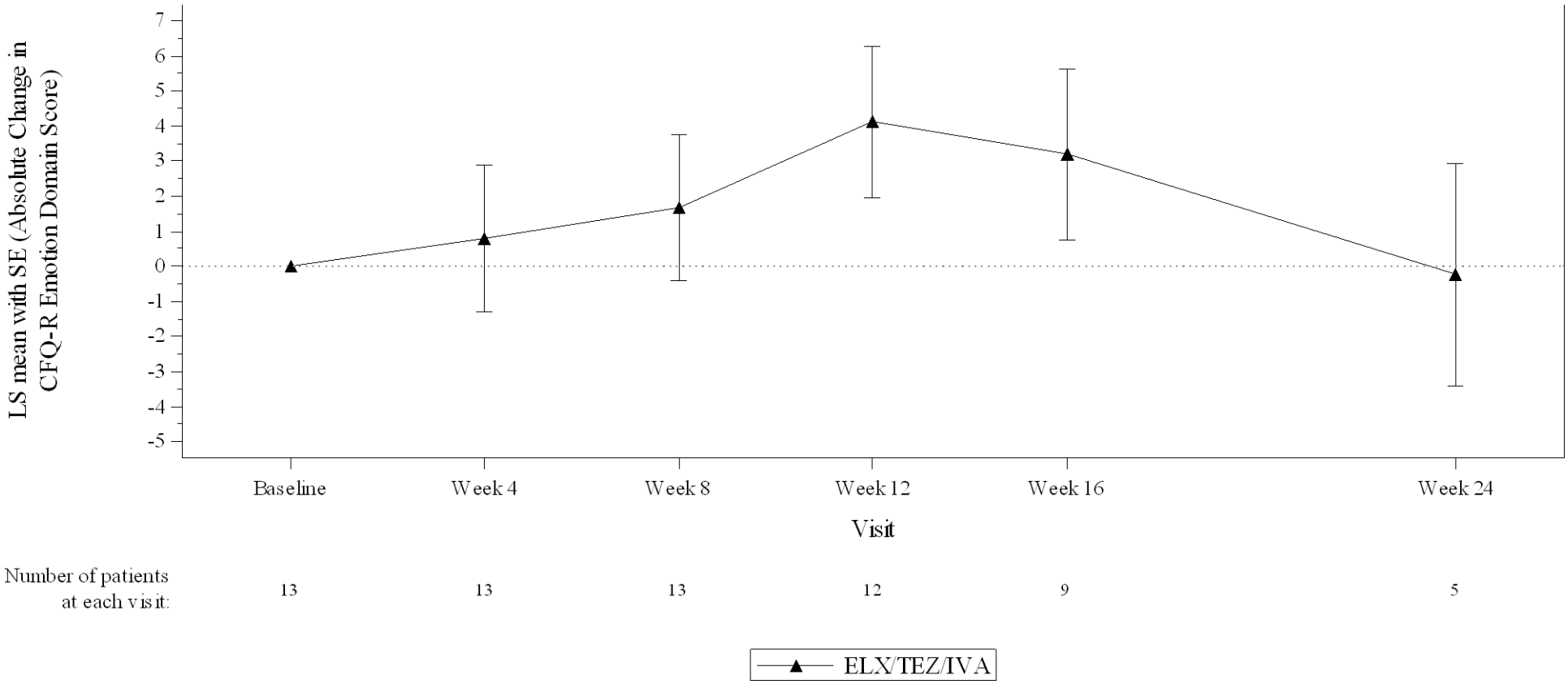
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

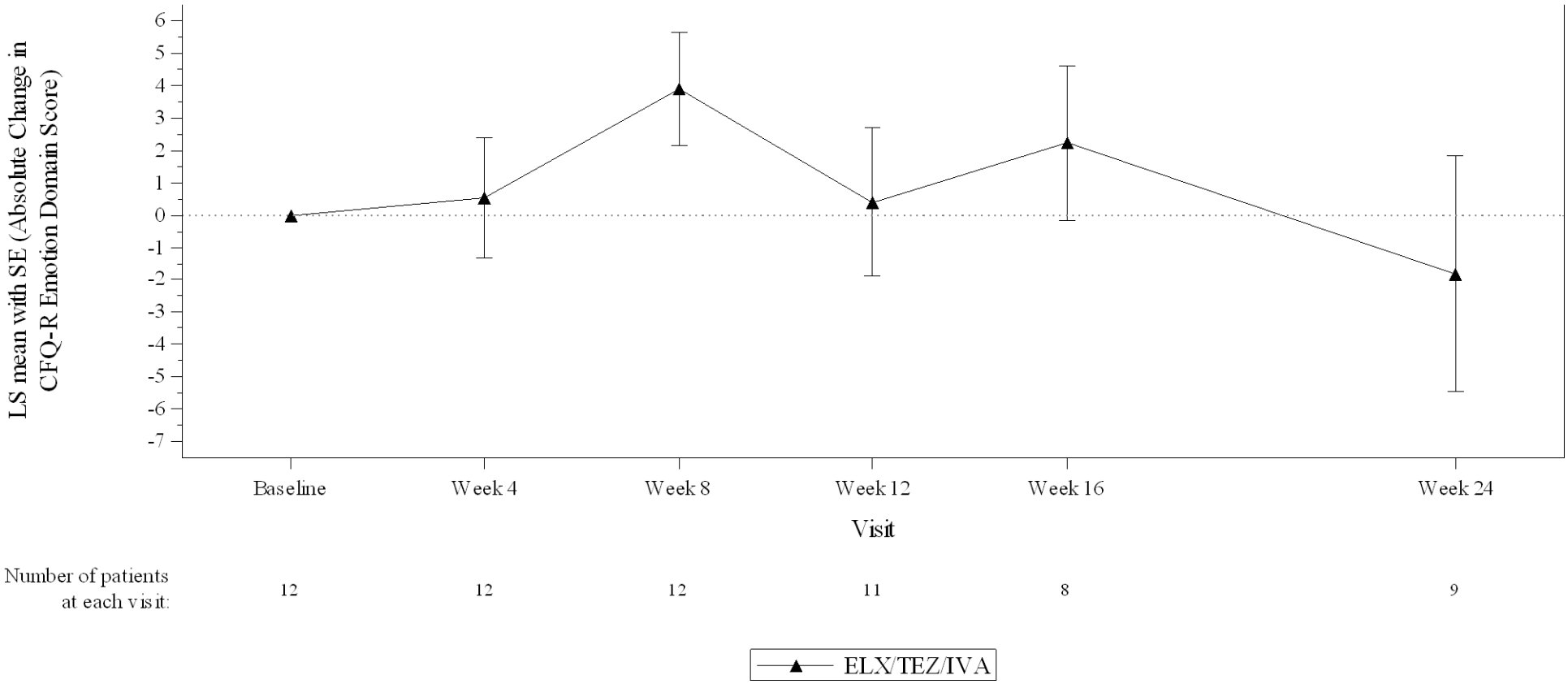
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI2.5 at baseline <10



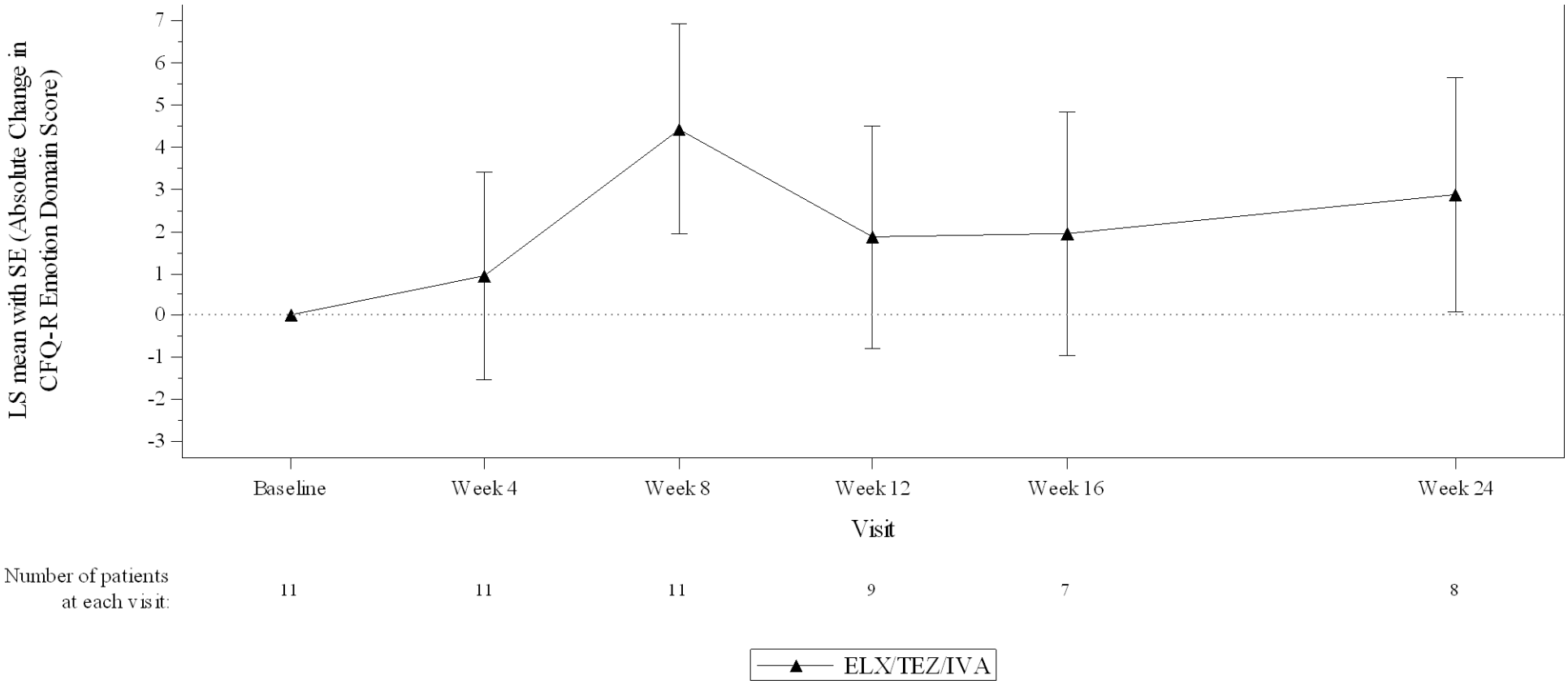
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
LCI2.5 at baseline ≥10



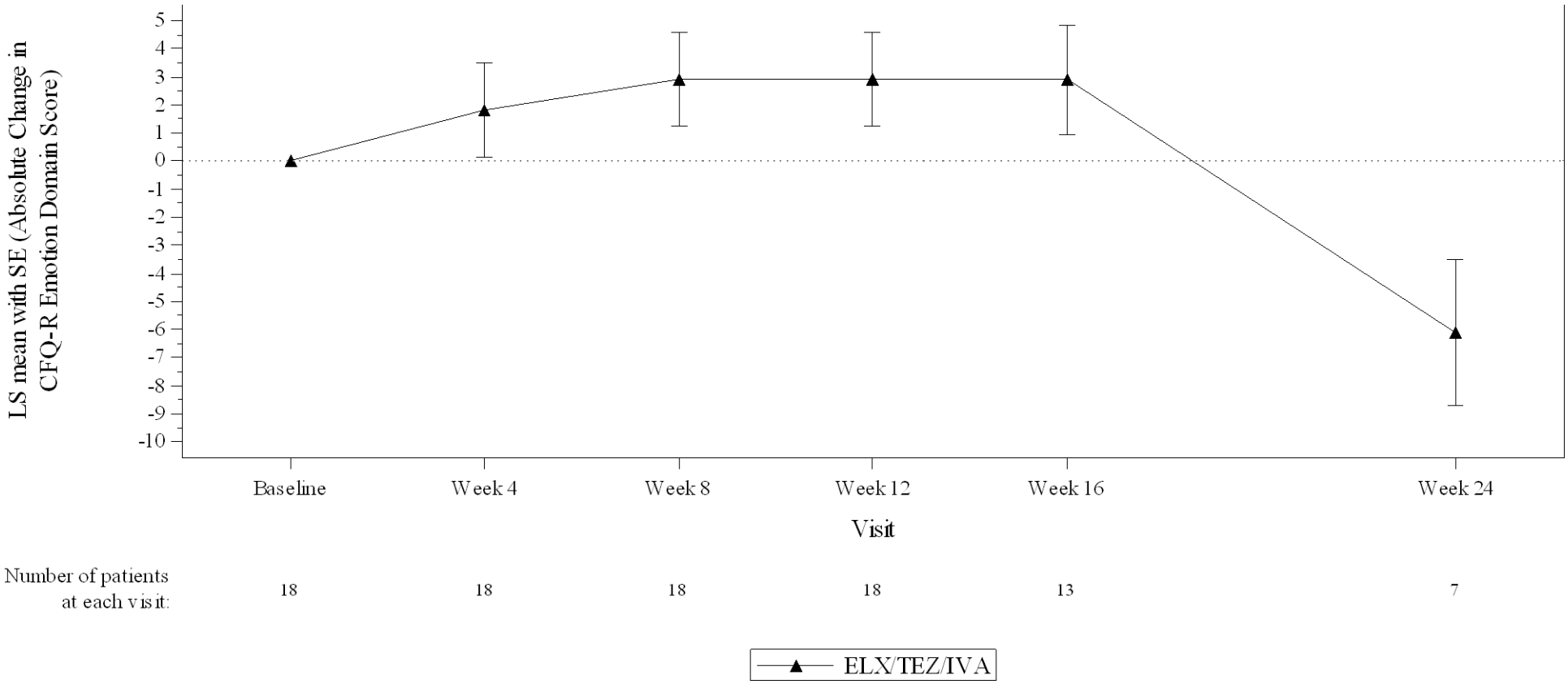
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



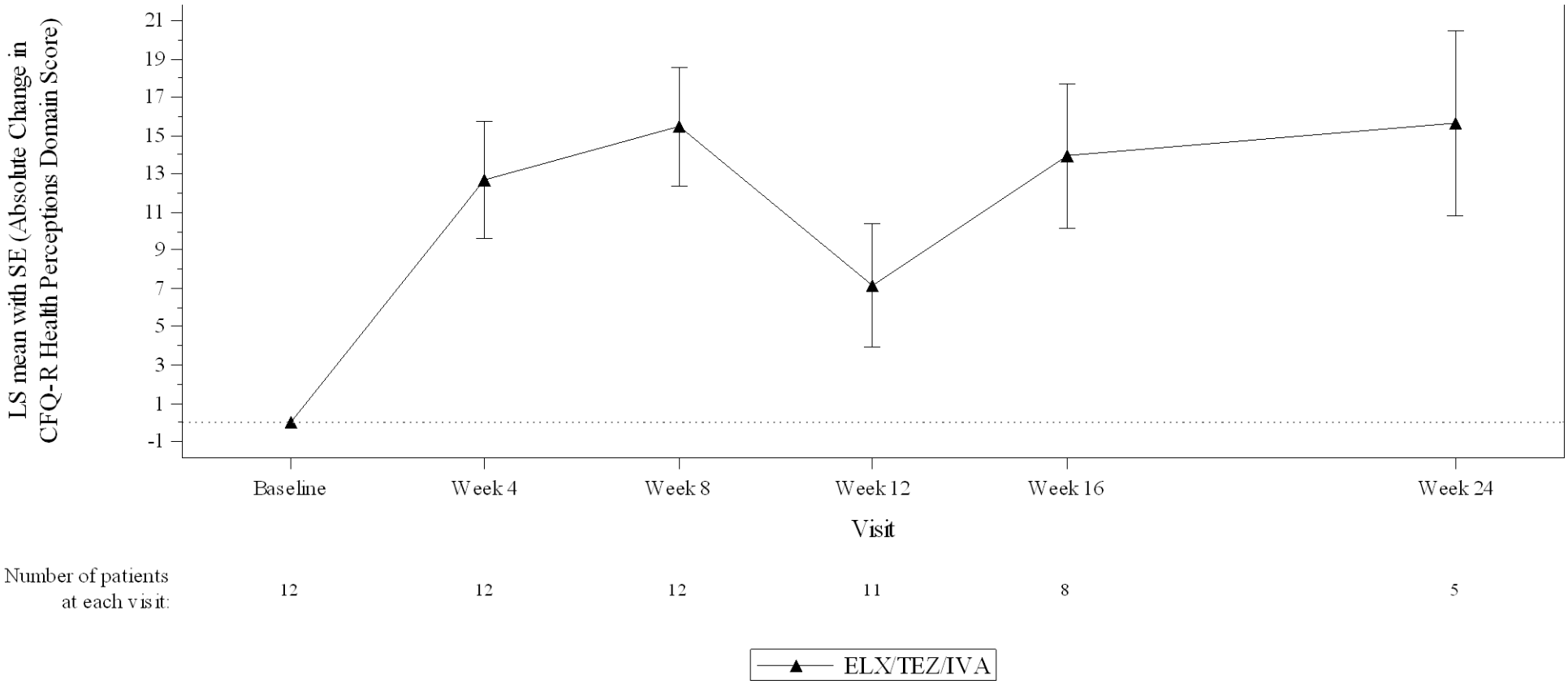
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Emotion
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



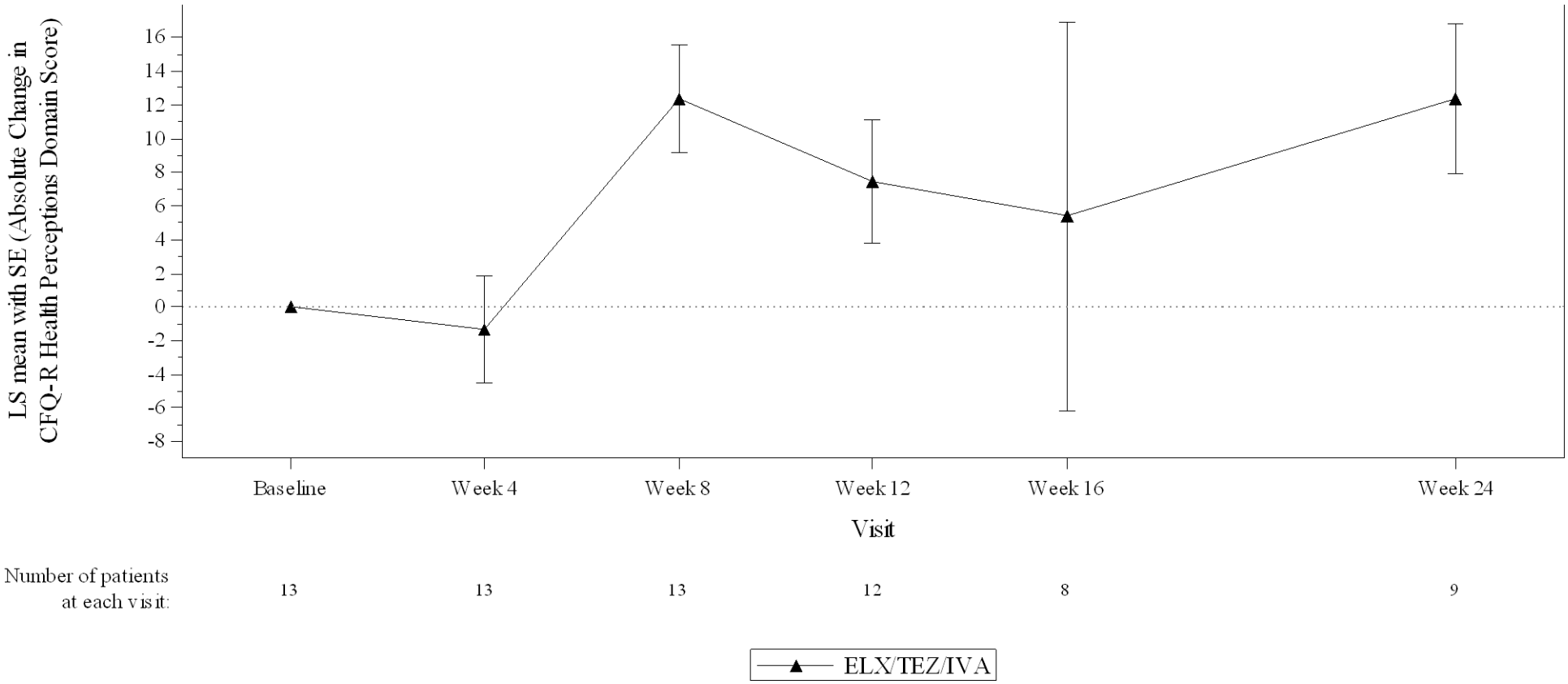
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 Emotion domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



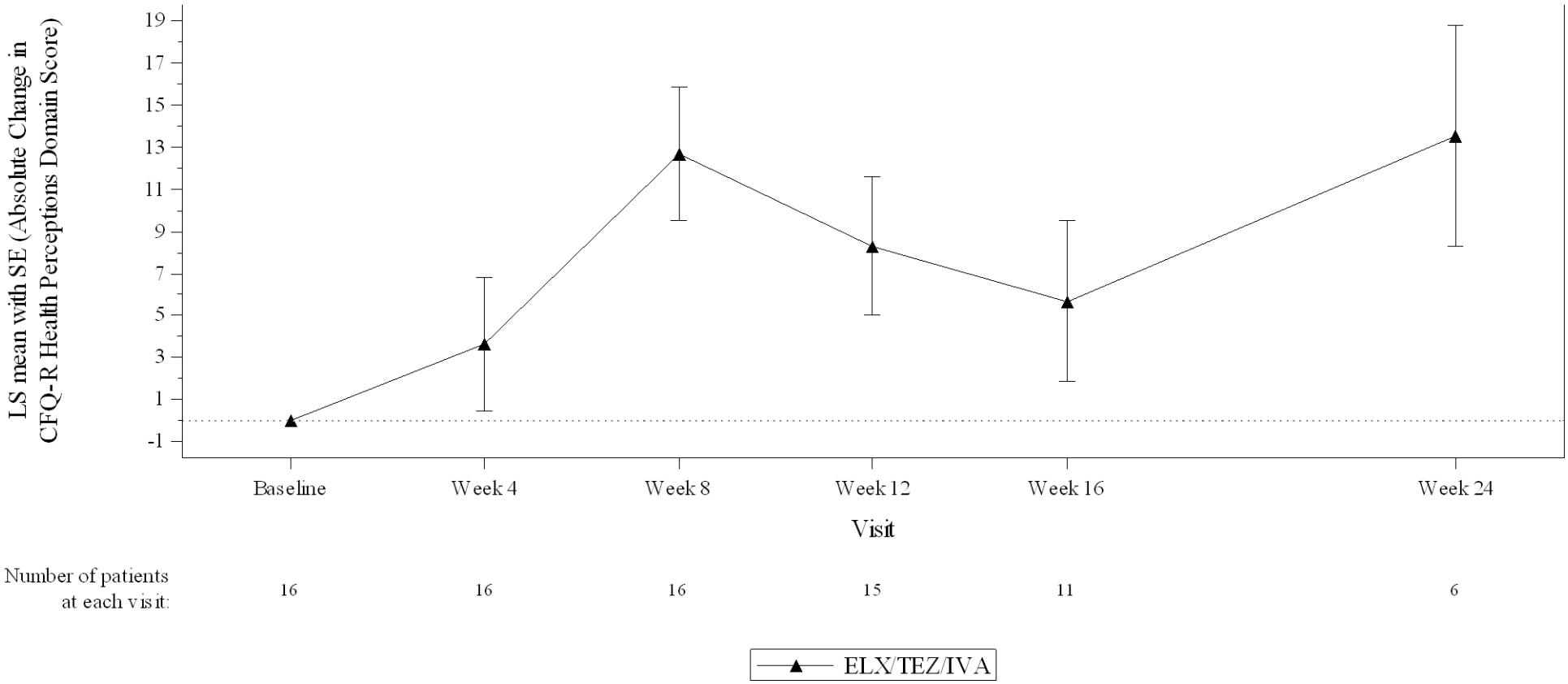
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



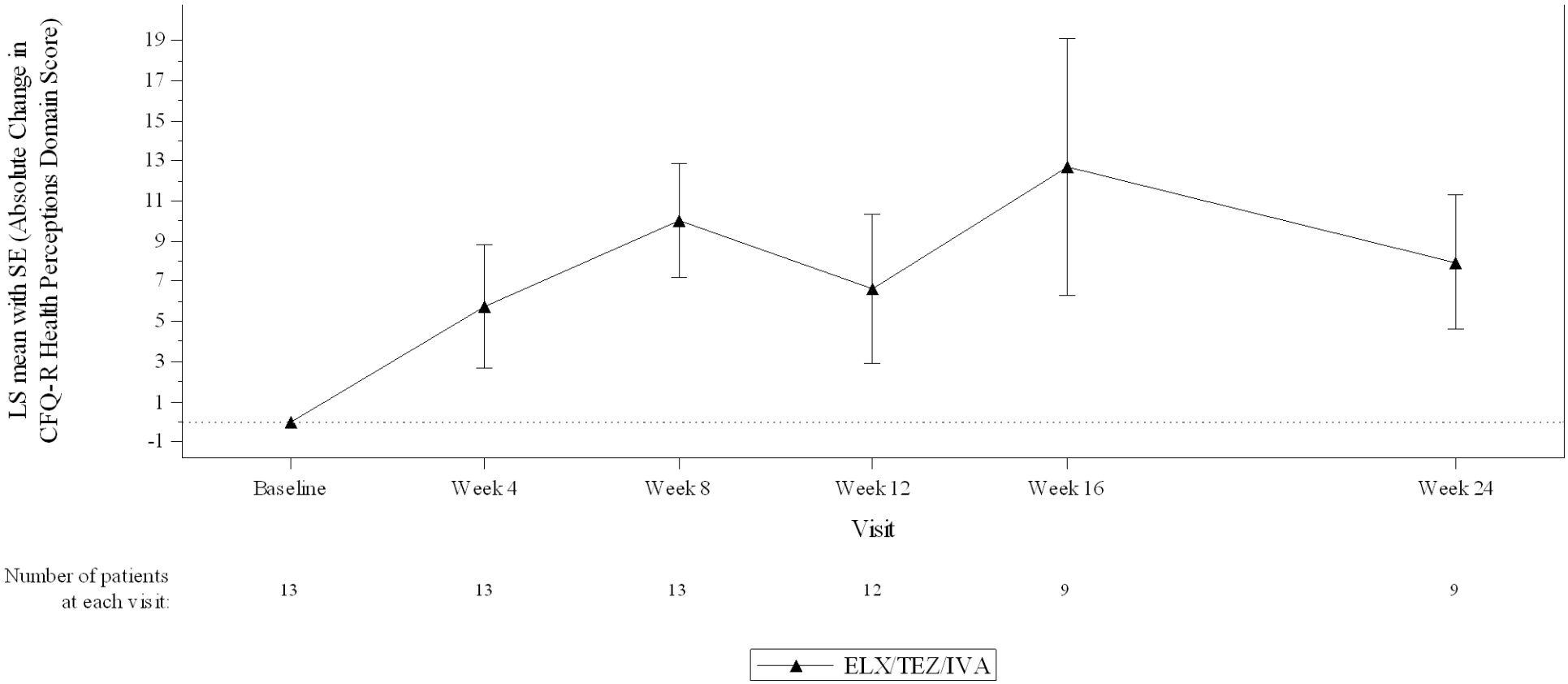
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Weight at Baseline <30kg



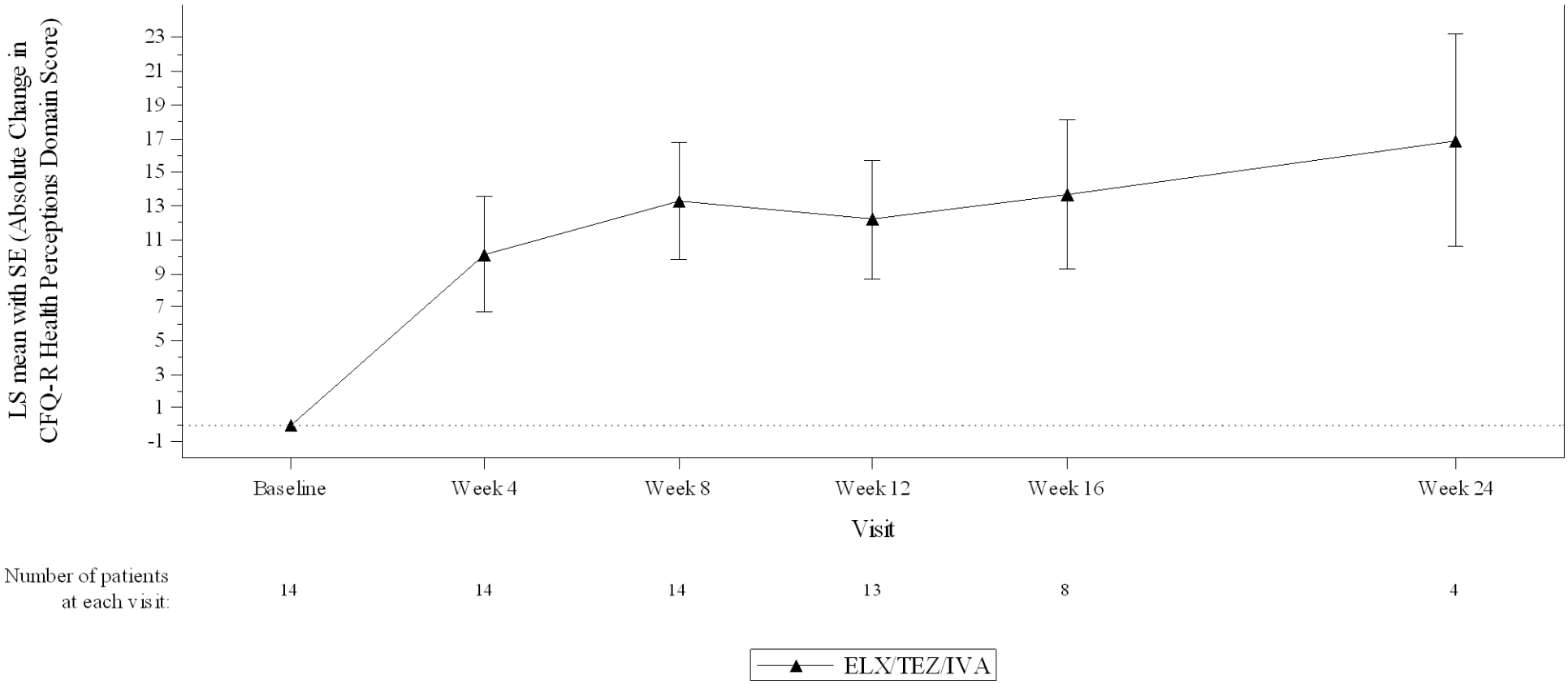
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Weight at Baseline ≥30kg



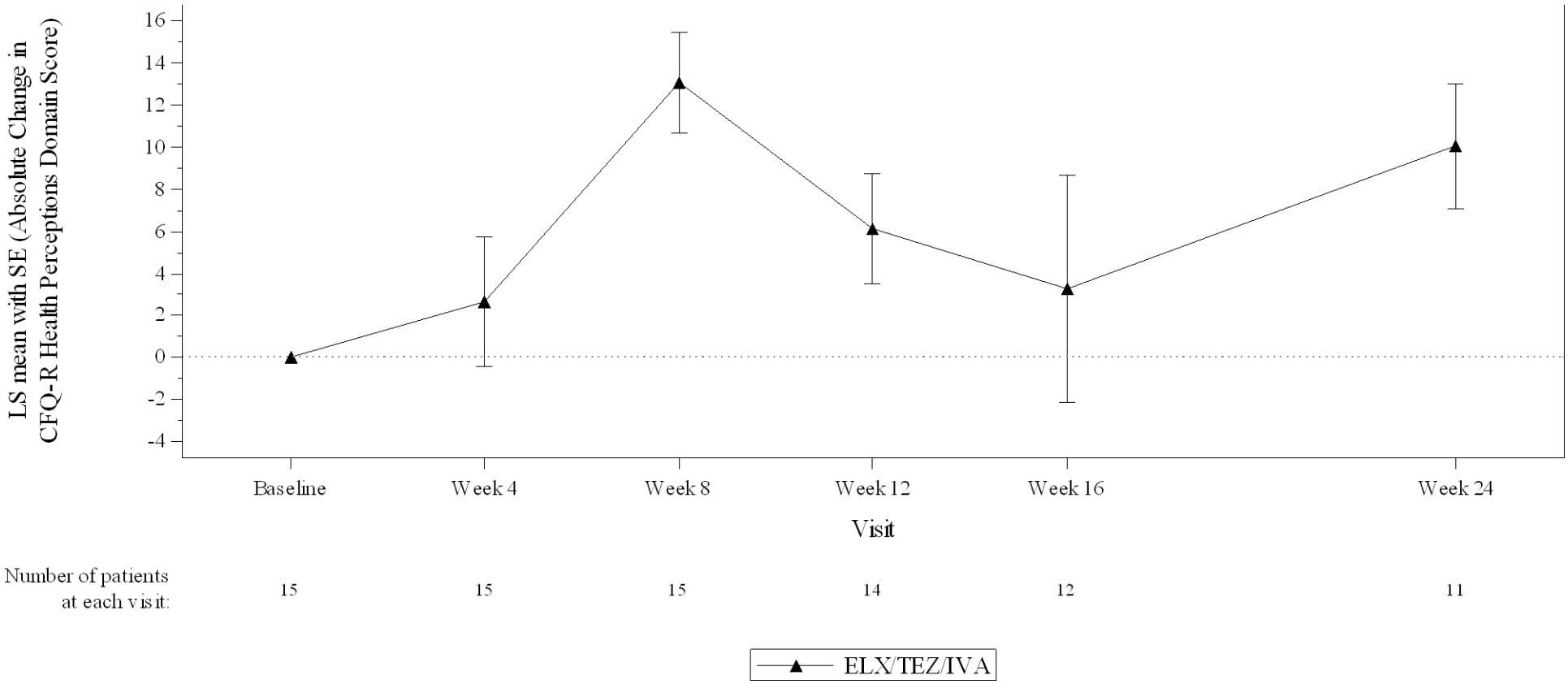
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



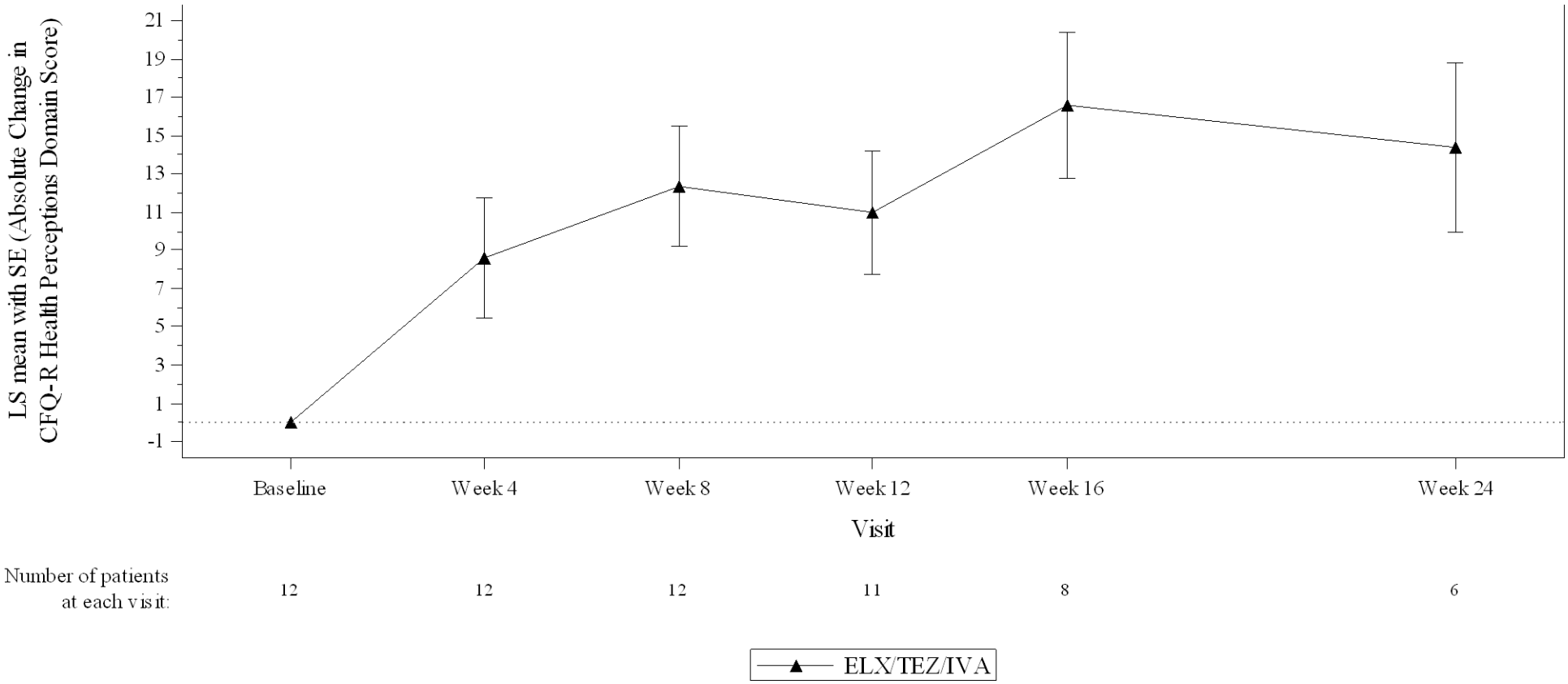
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



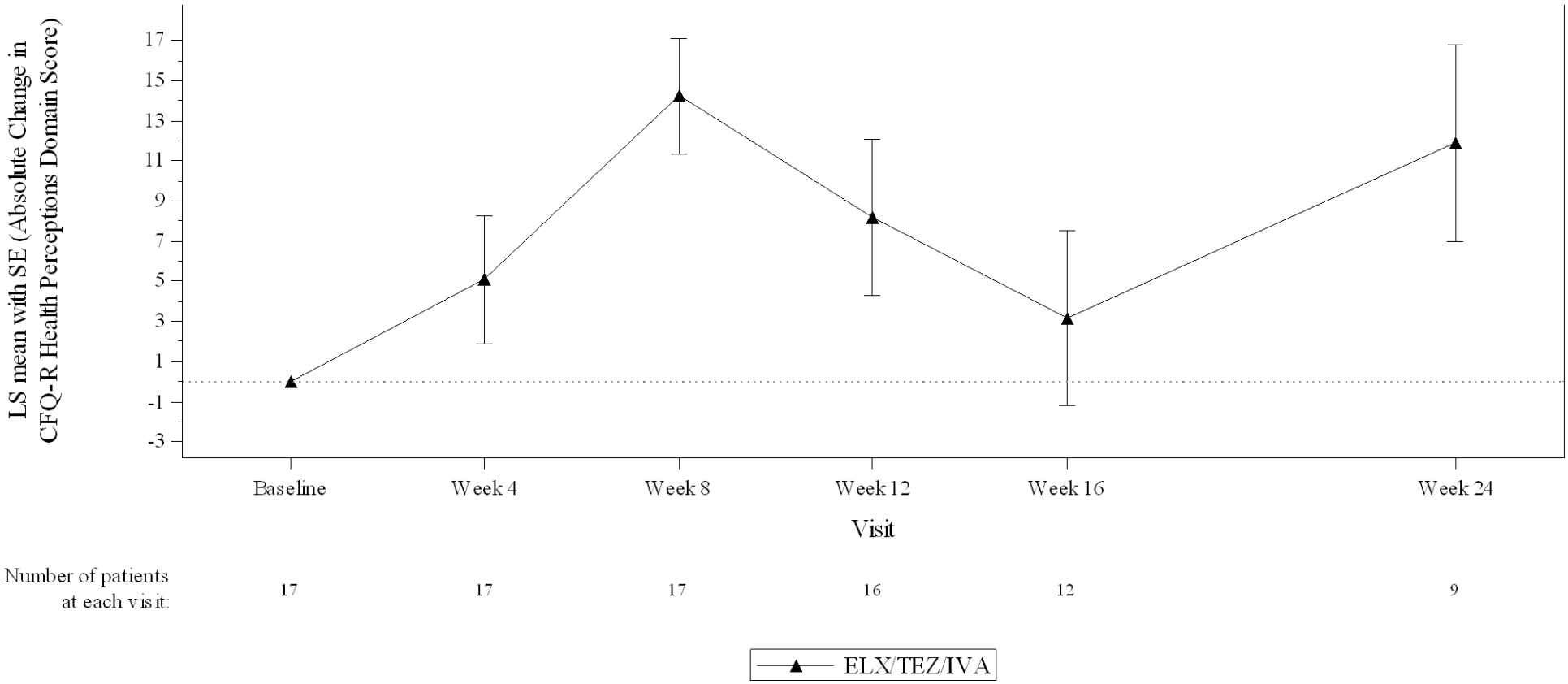
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

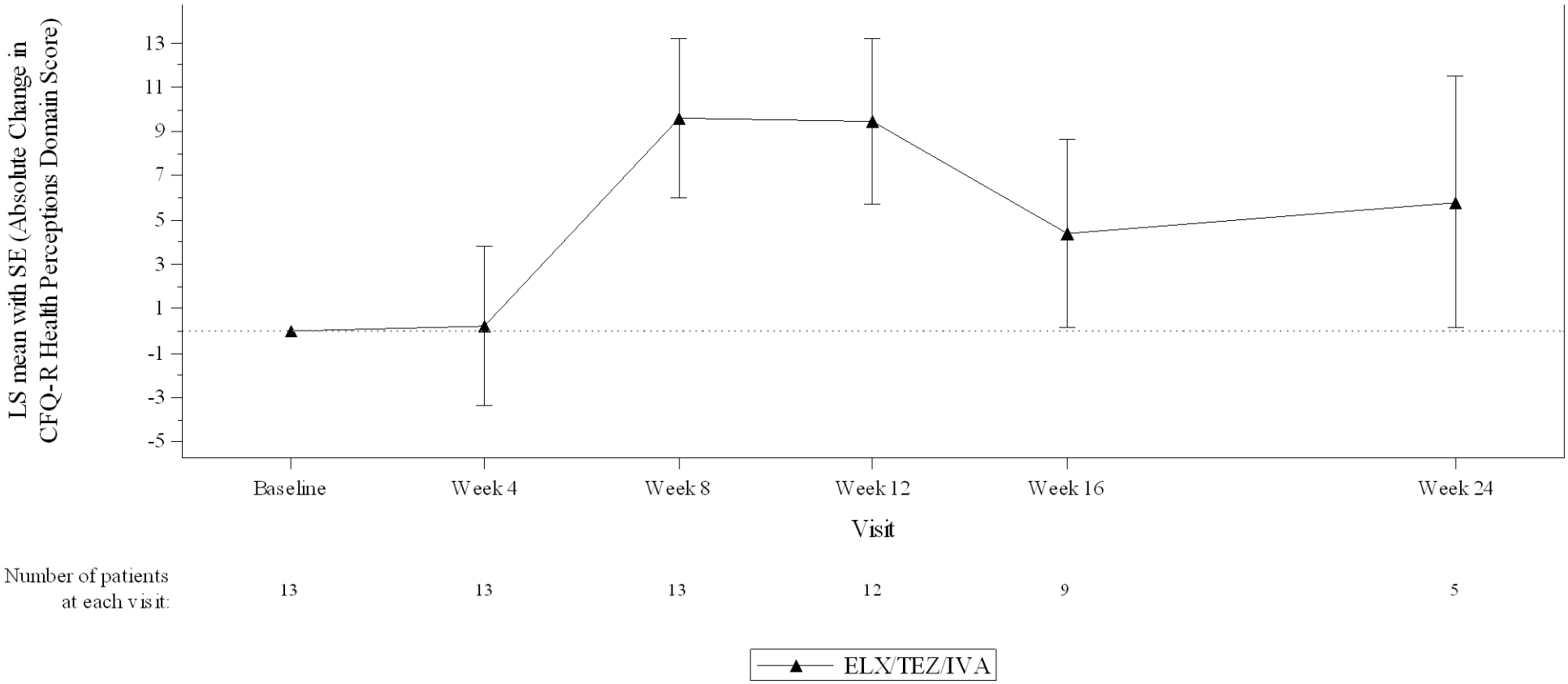
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

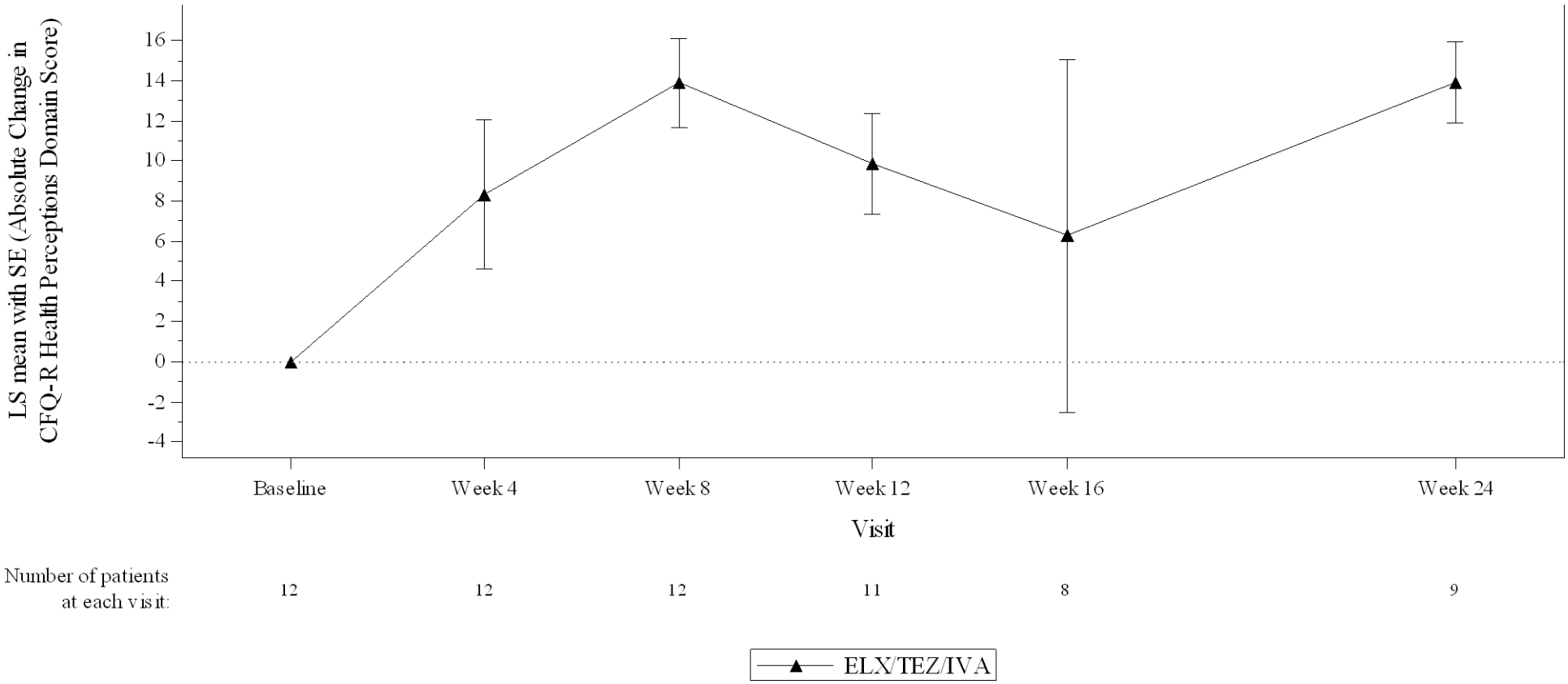
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
LCI2.5 at baseline <10



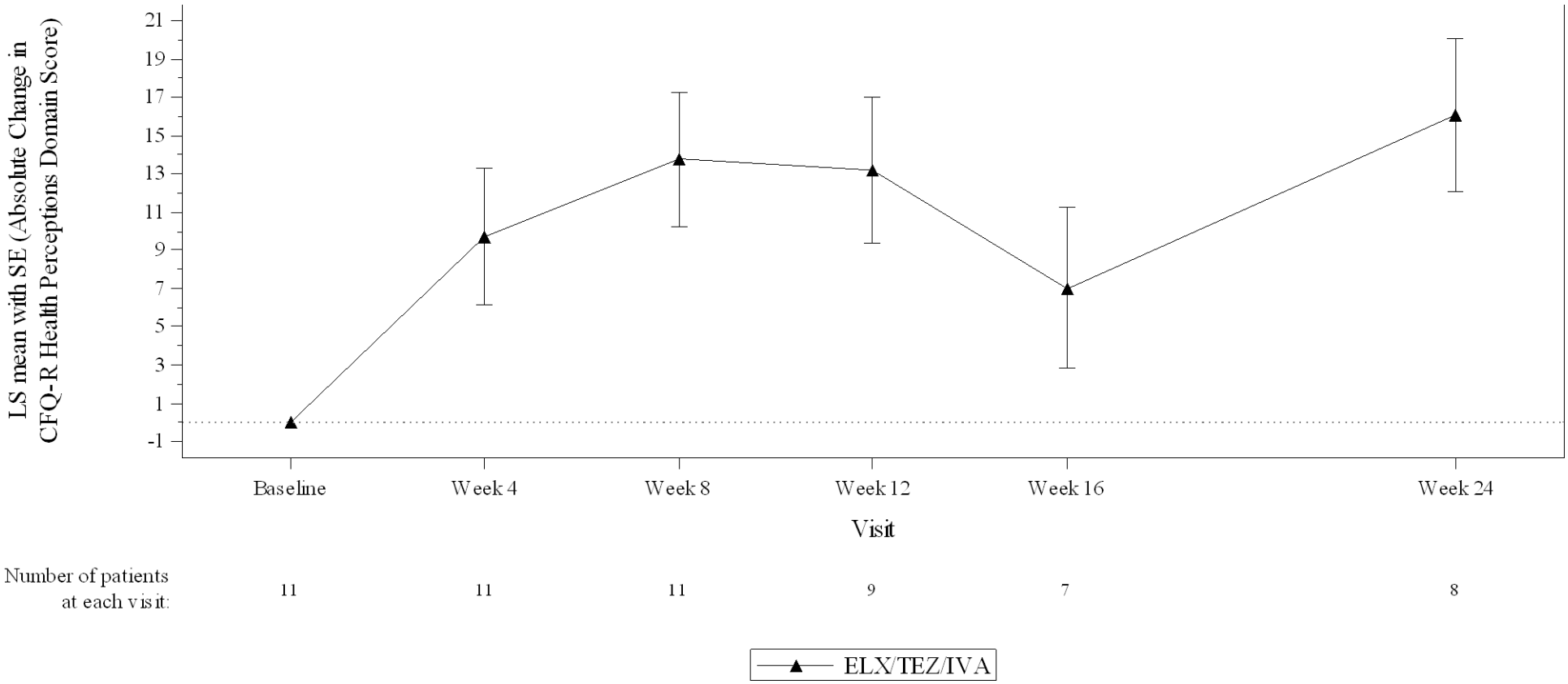
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
LCI2.5 at baseline ≥10



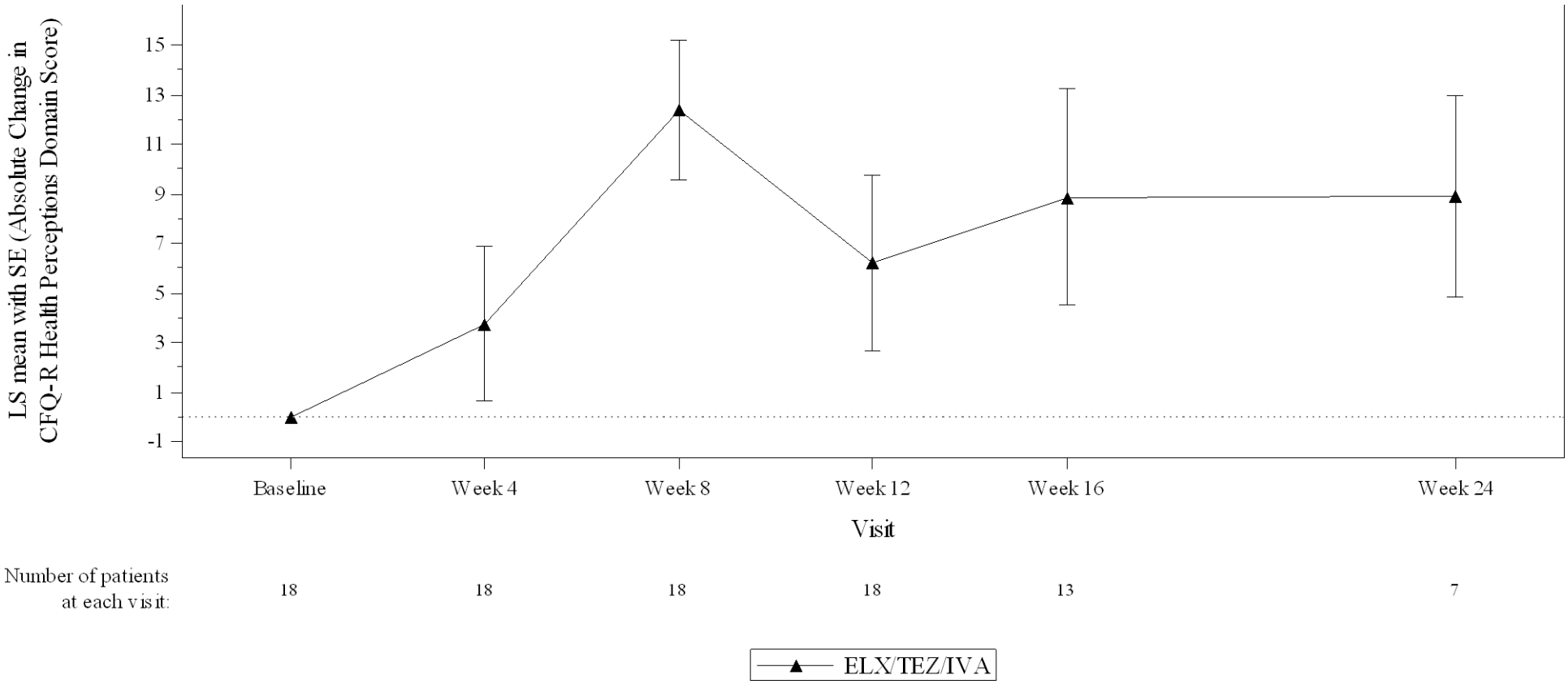
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



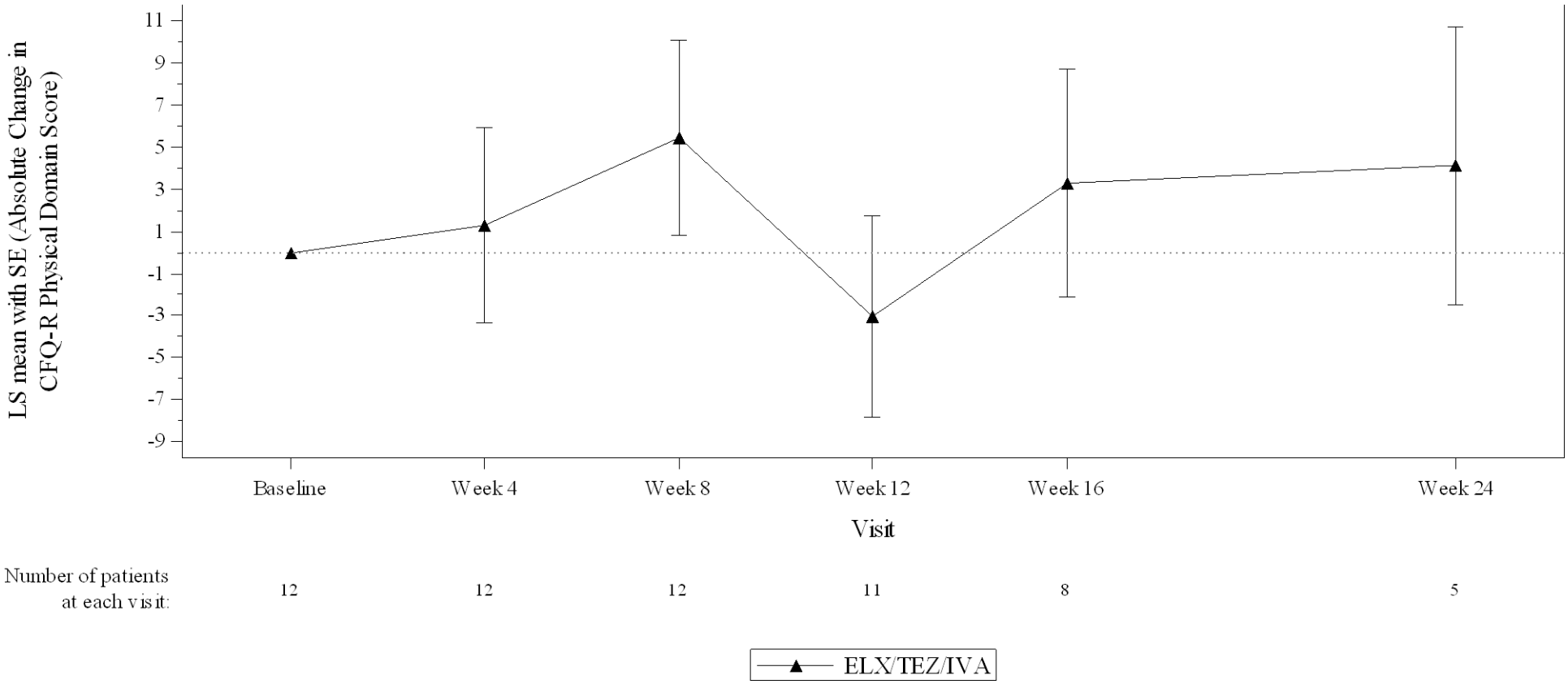
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Health Perceptions
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



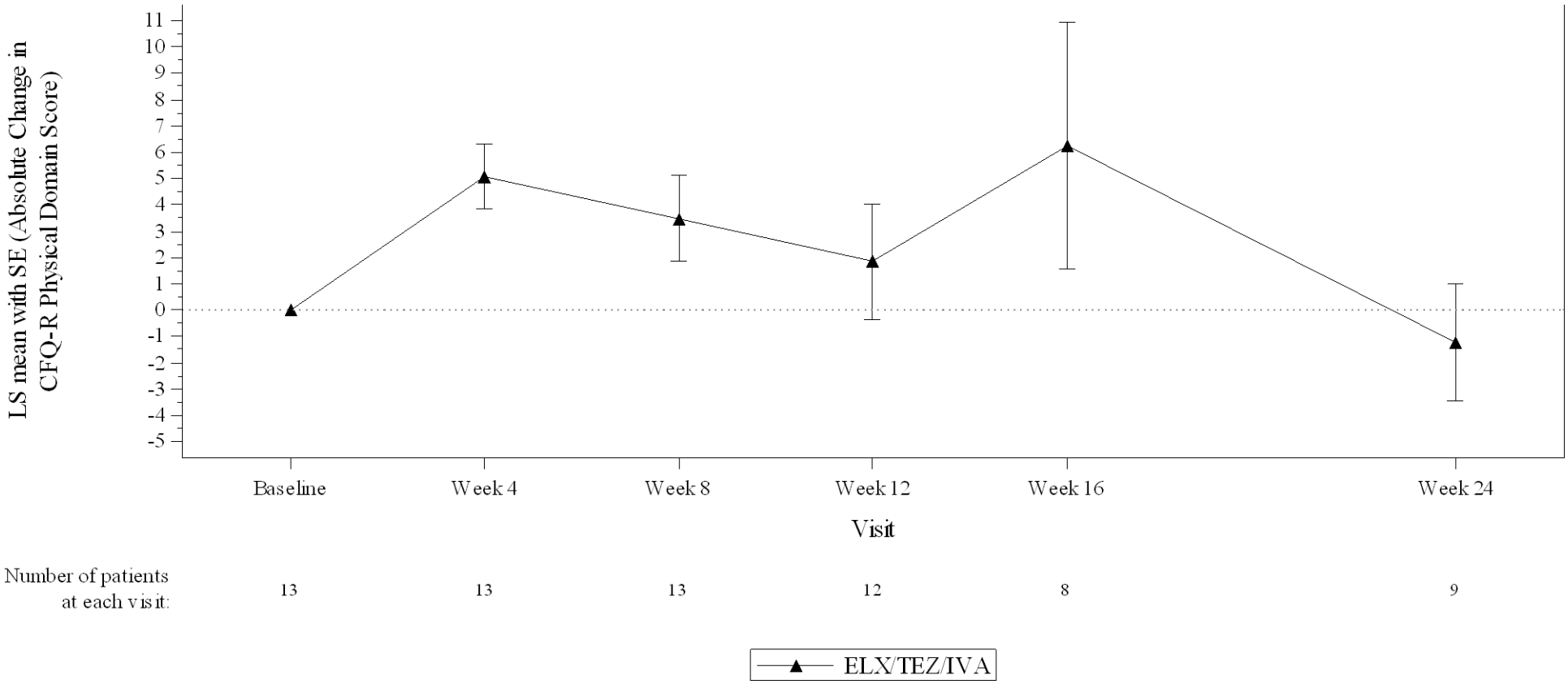
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



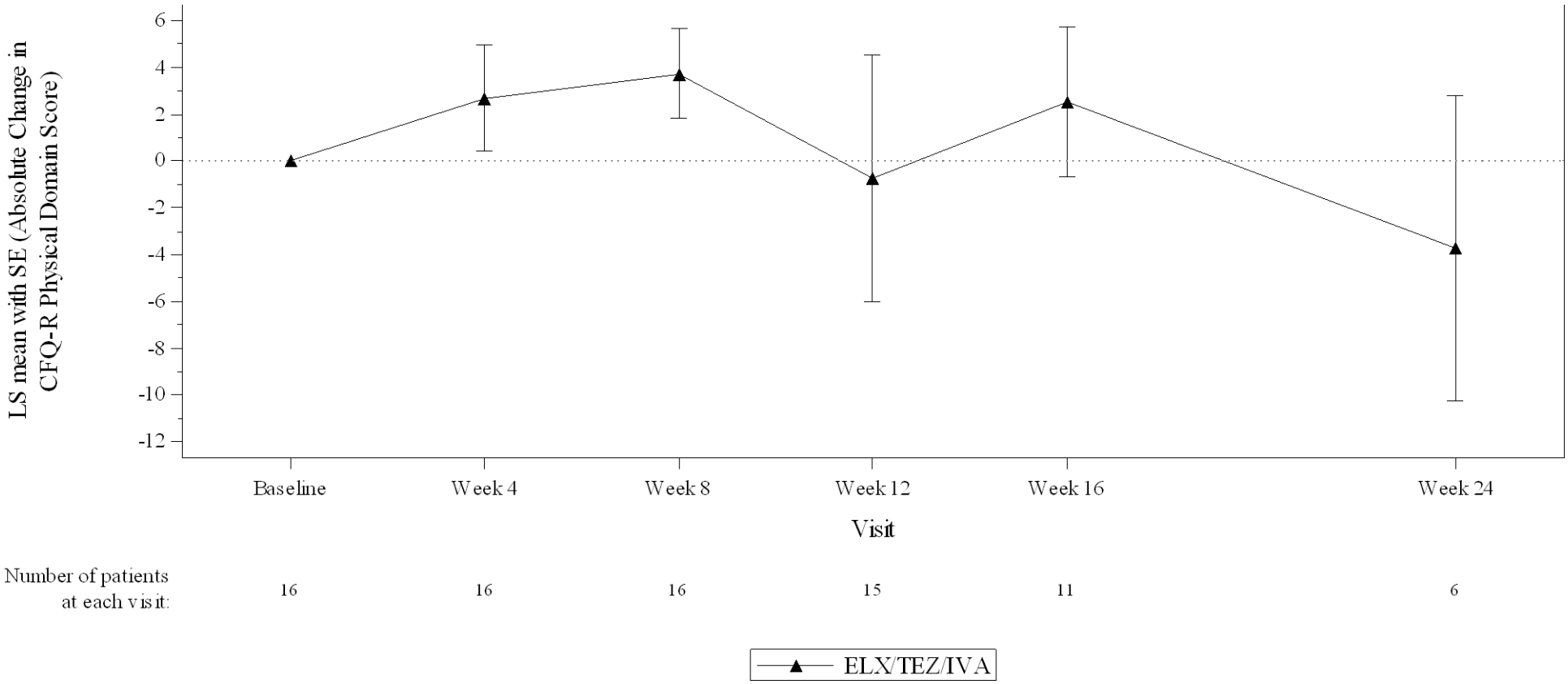
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



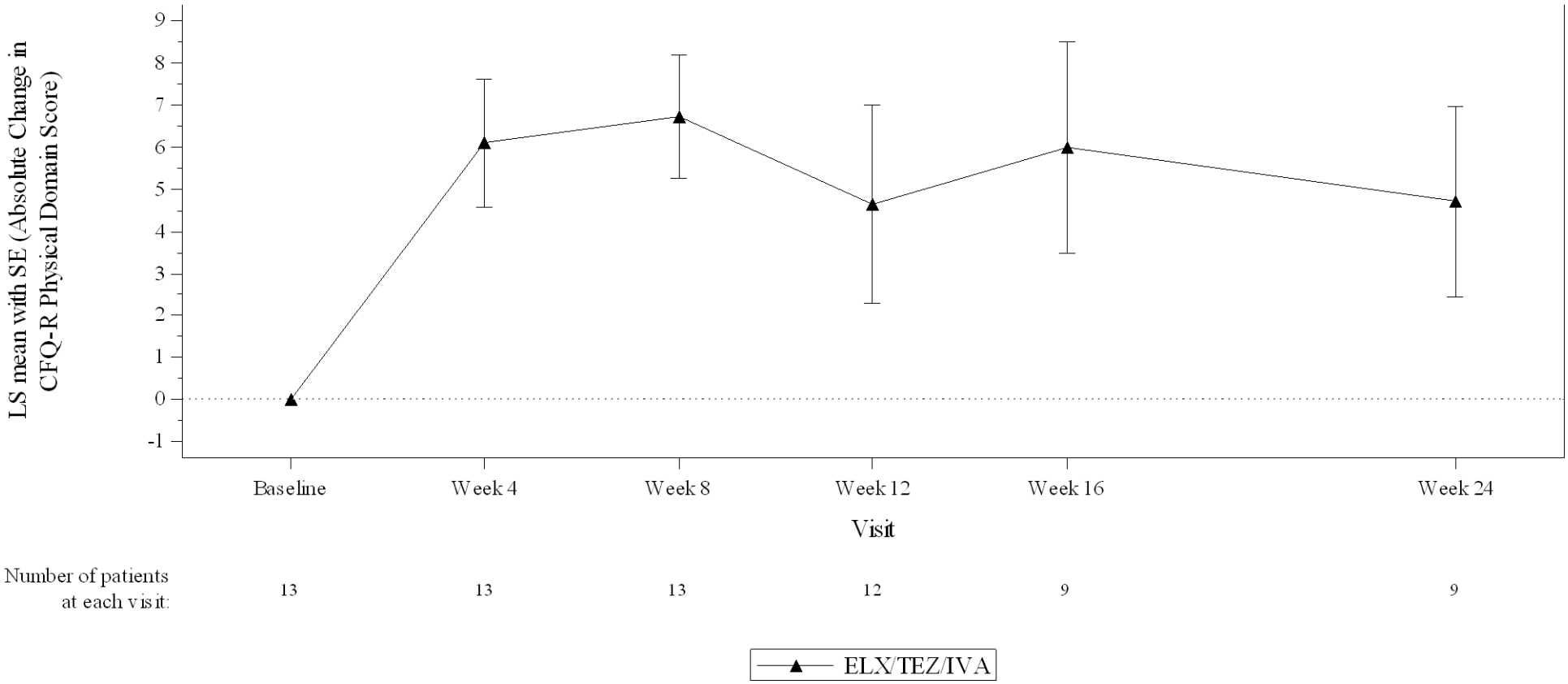
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at Baseline <30kg



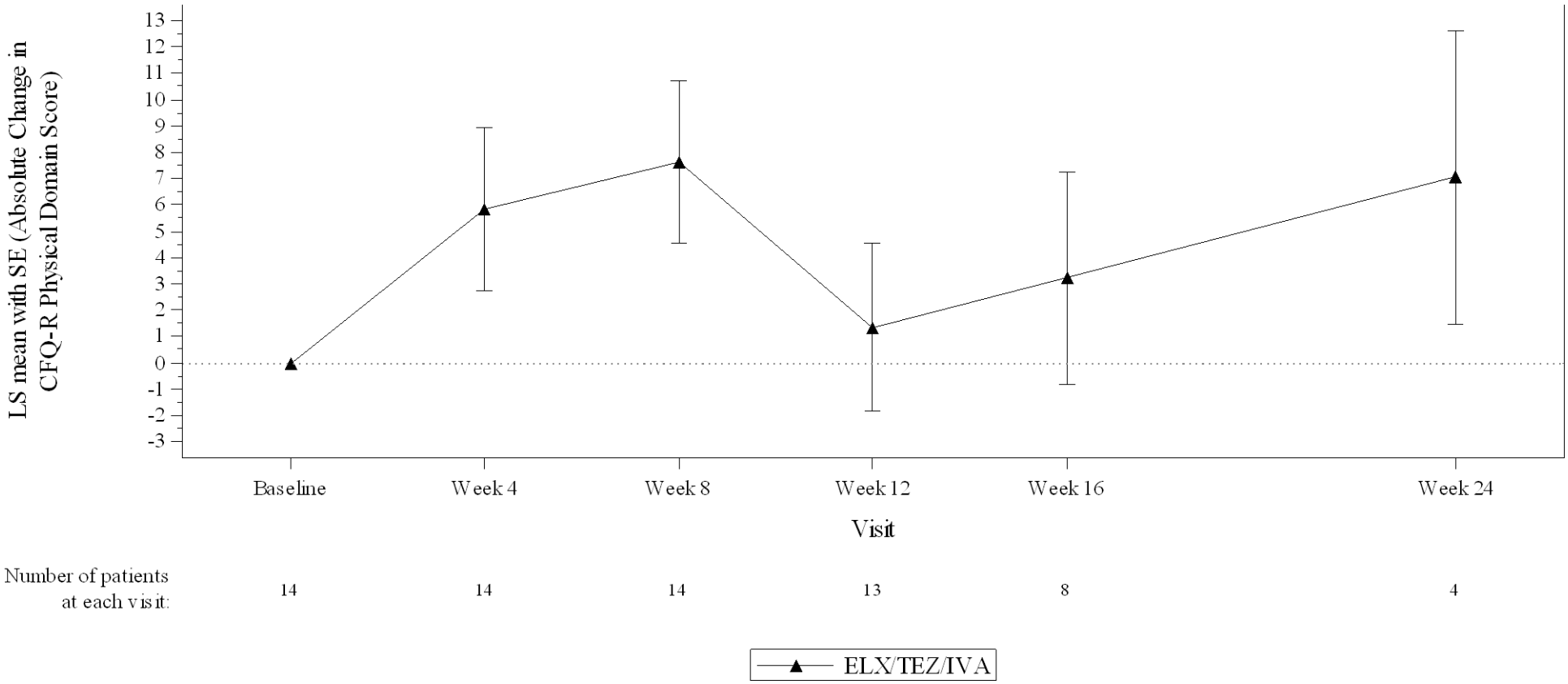
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Weight at Baseline ≥30kg



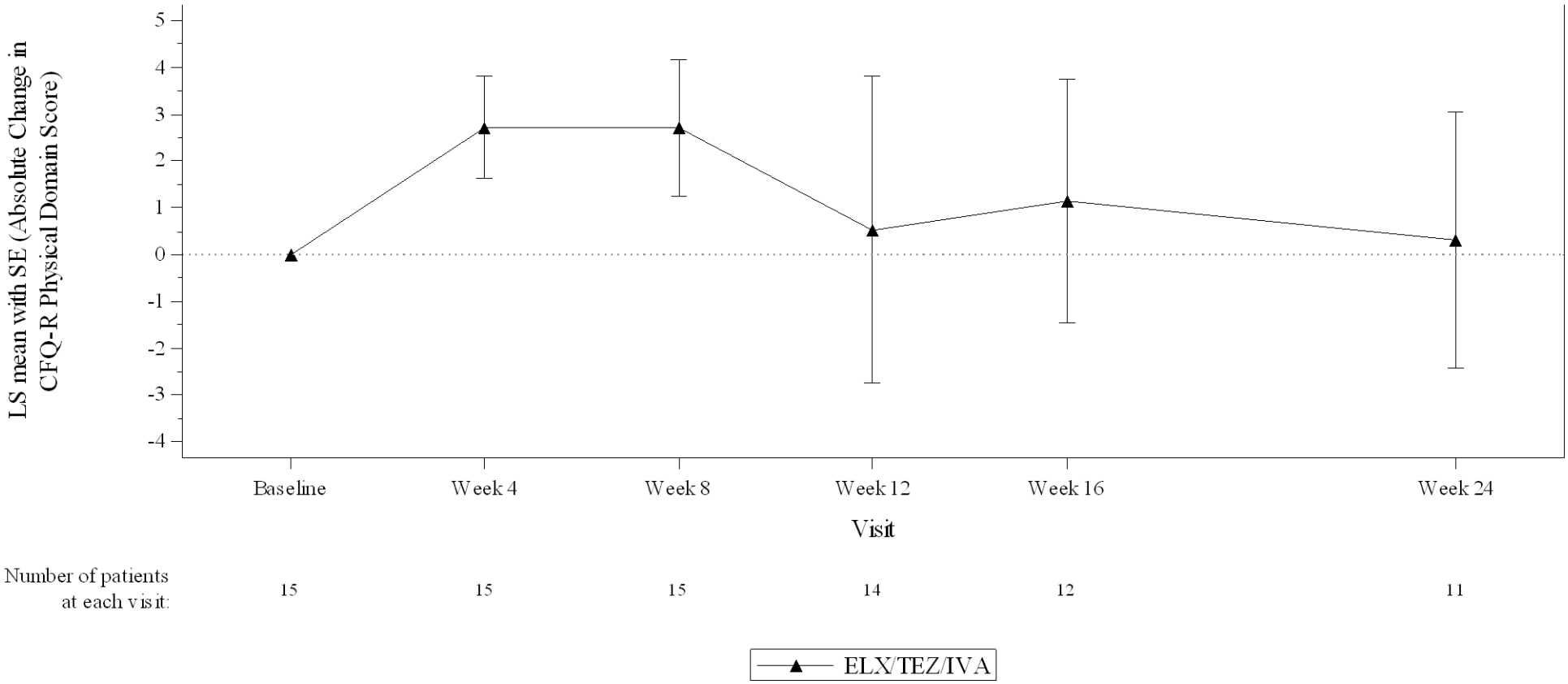
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



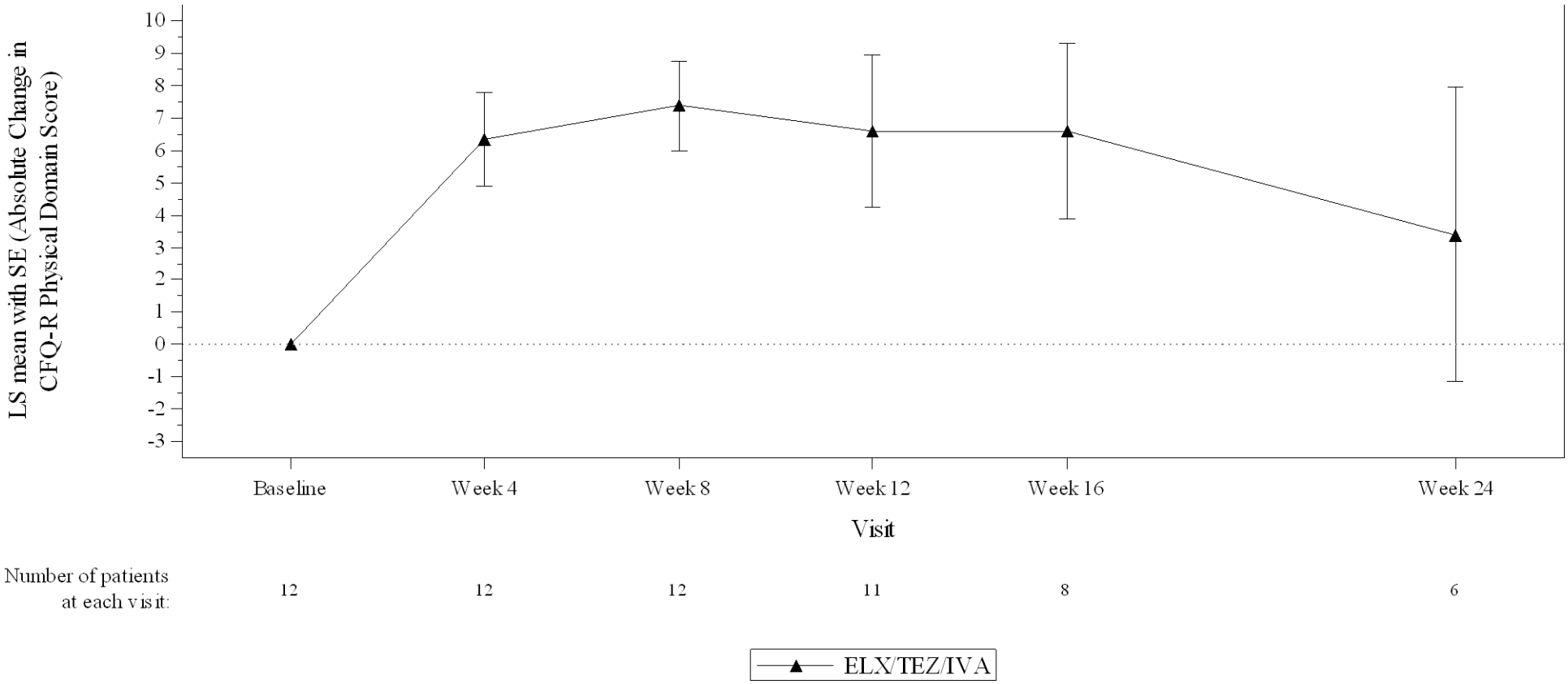
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



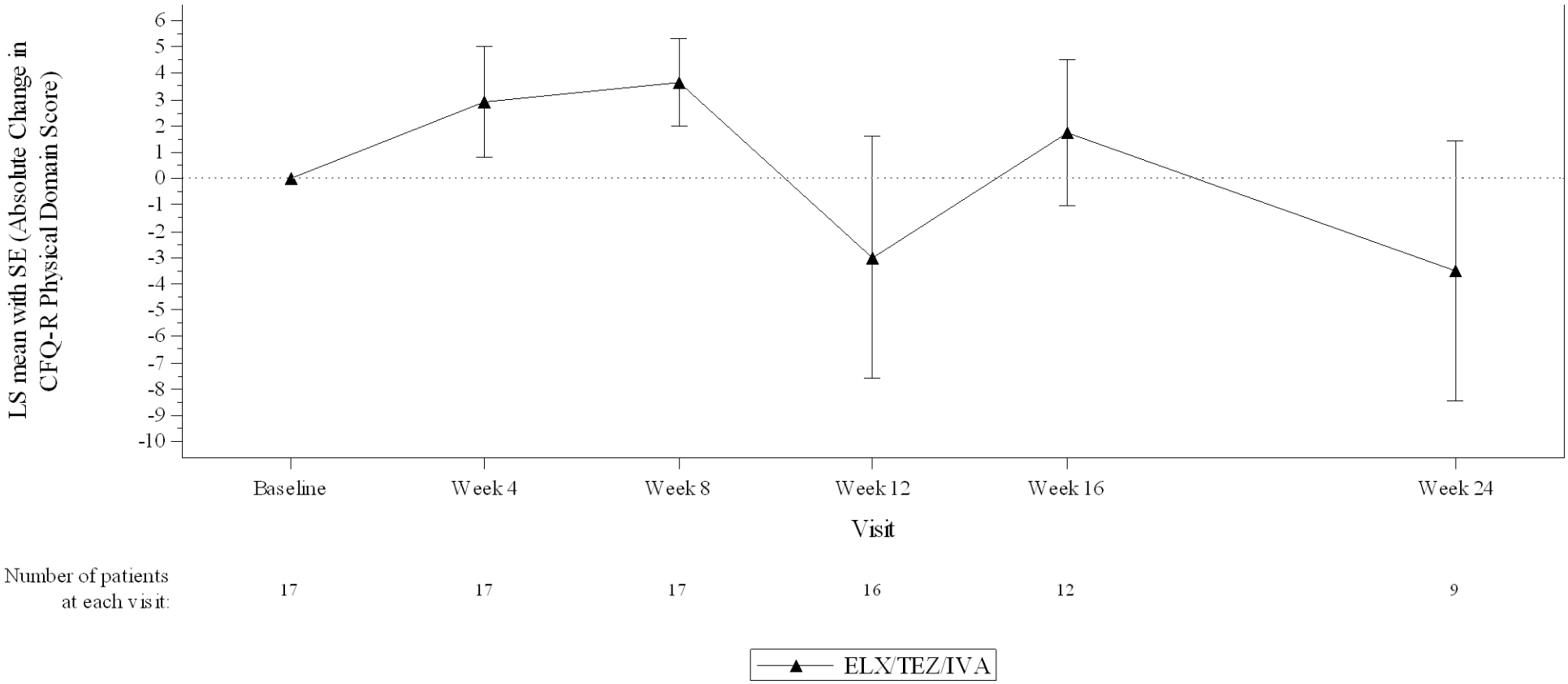
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

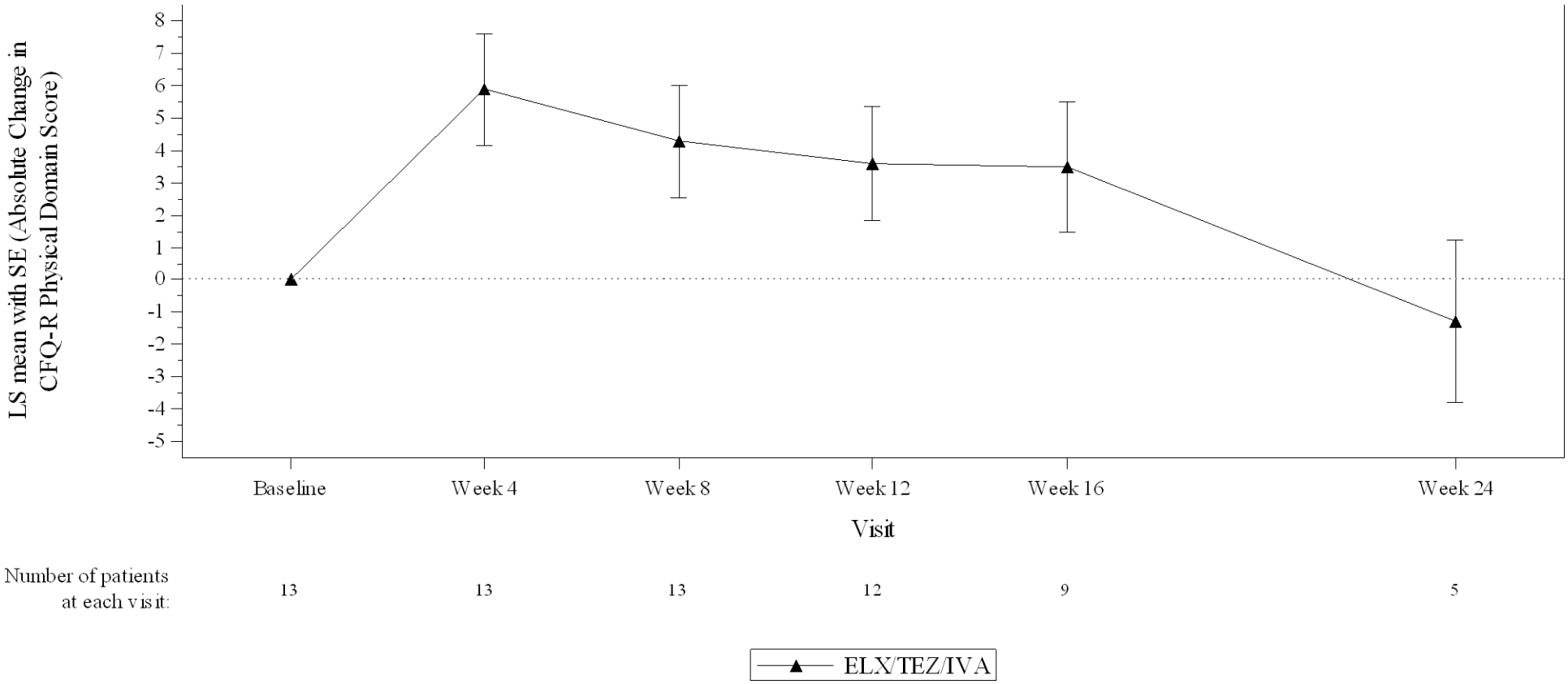
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

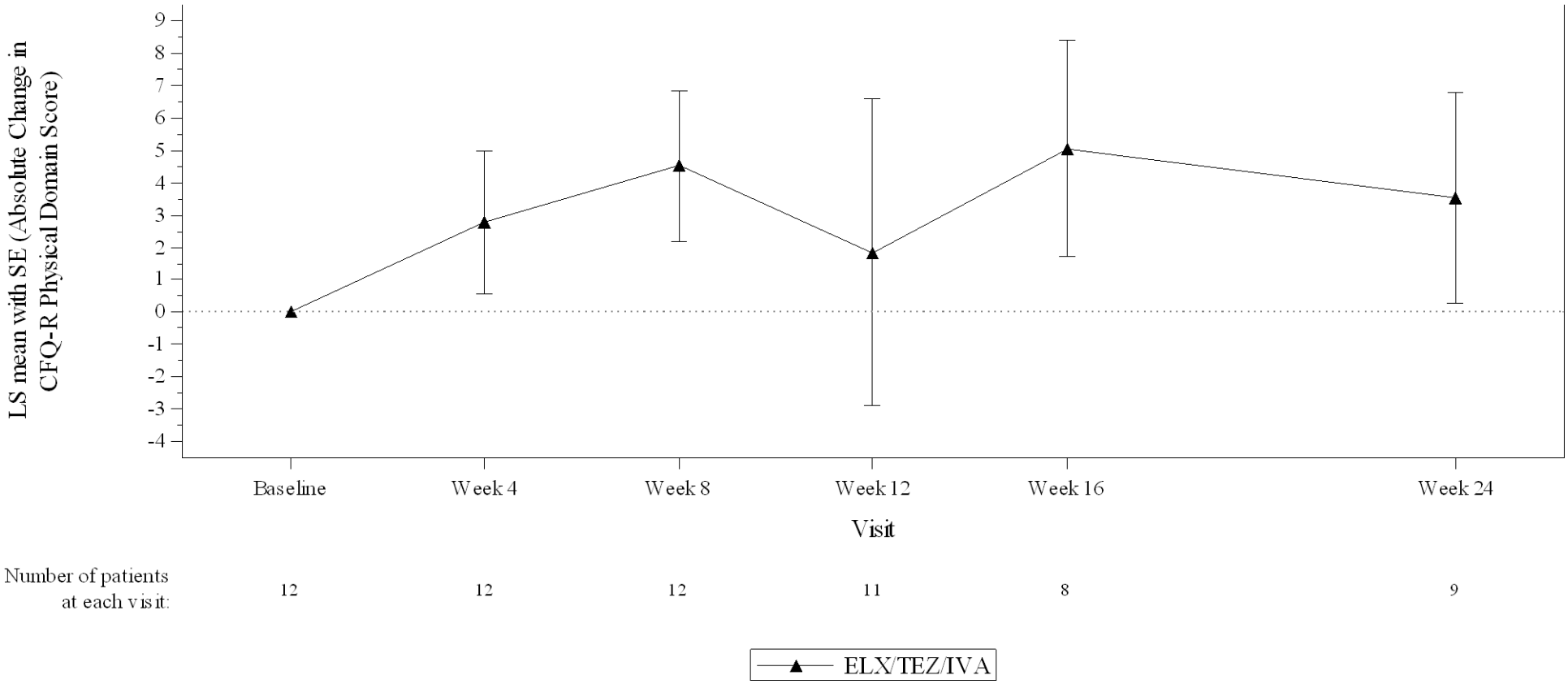
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI2.5 at baseline <10



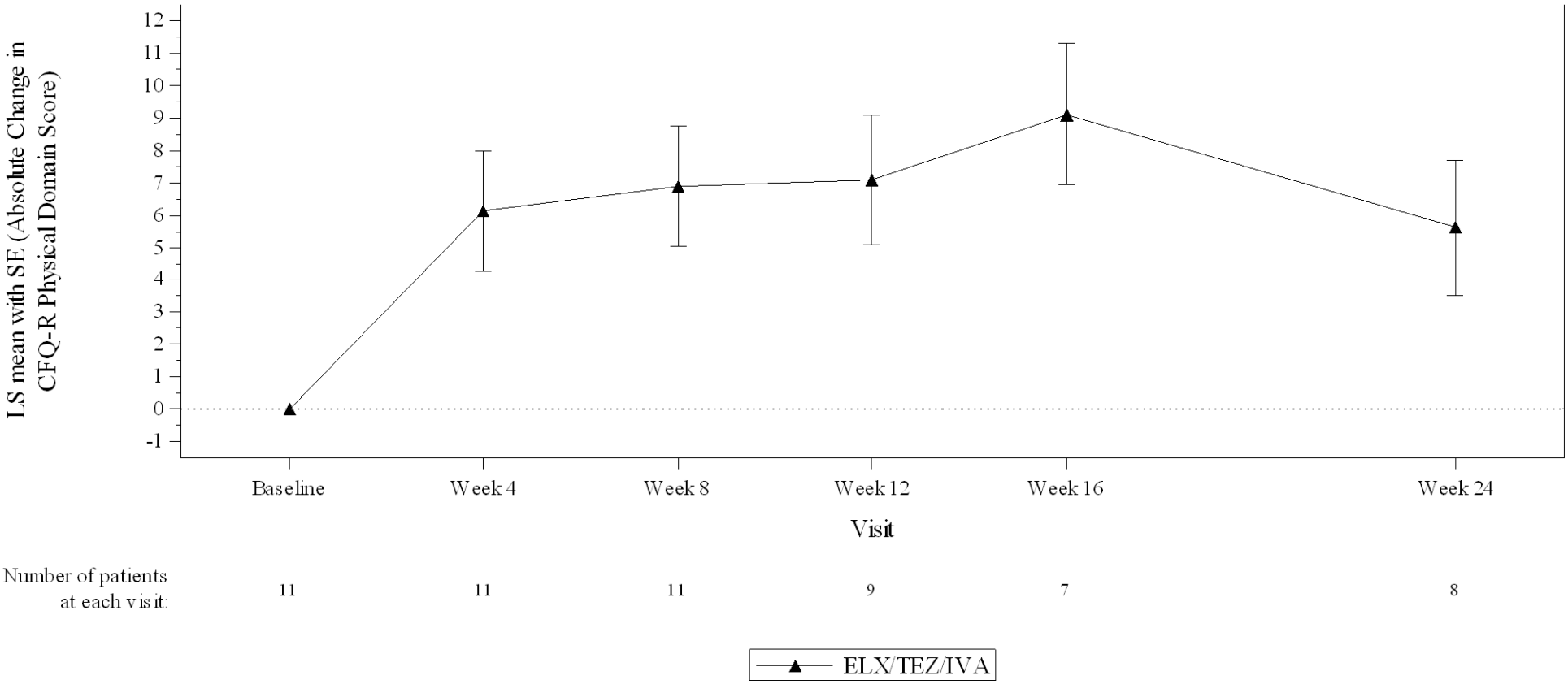
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
LCI2.5 at baseline ≥10



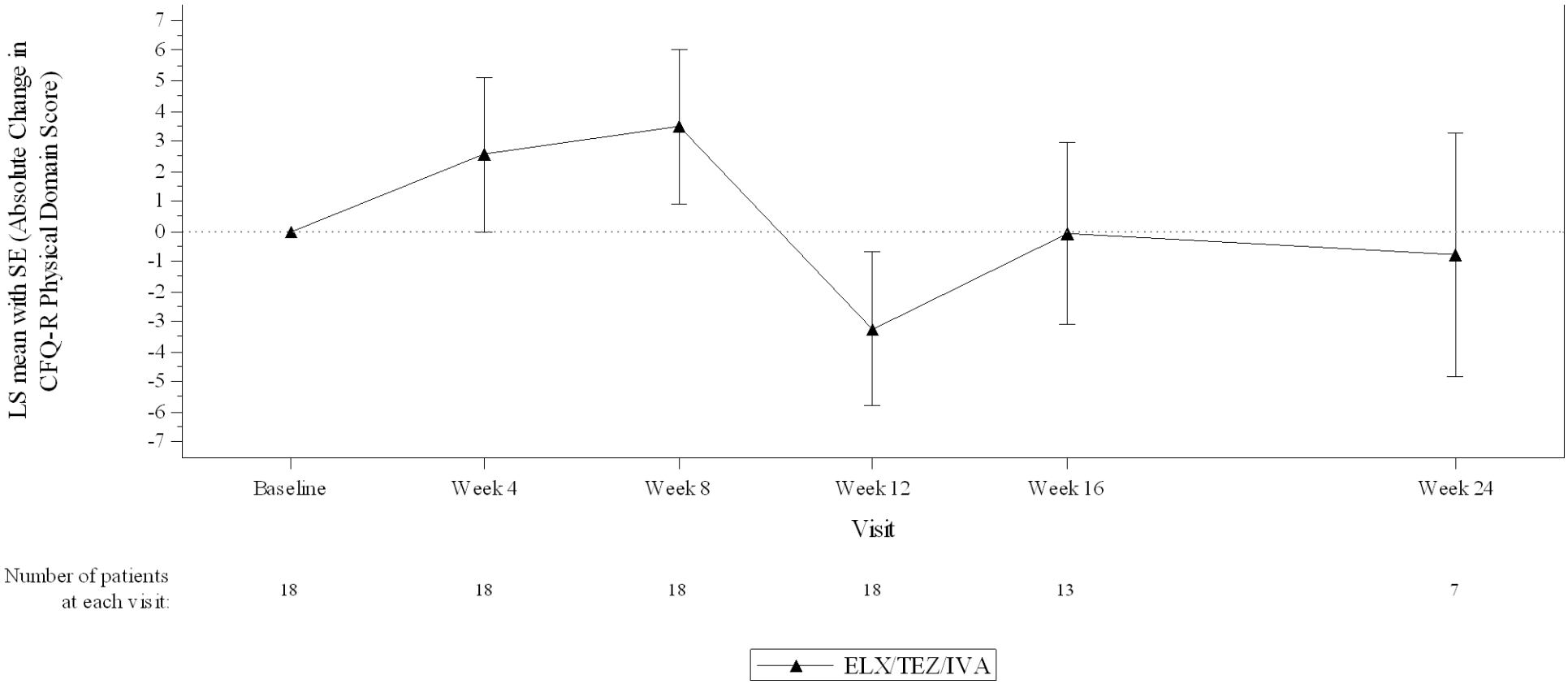
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



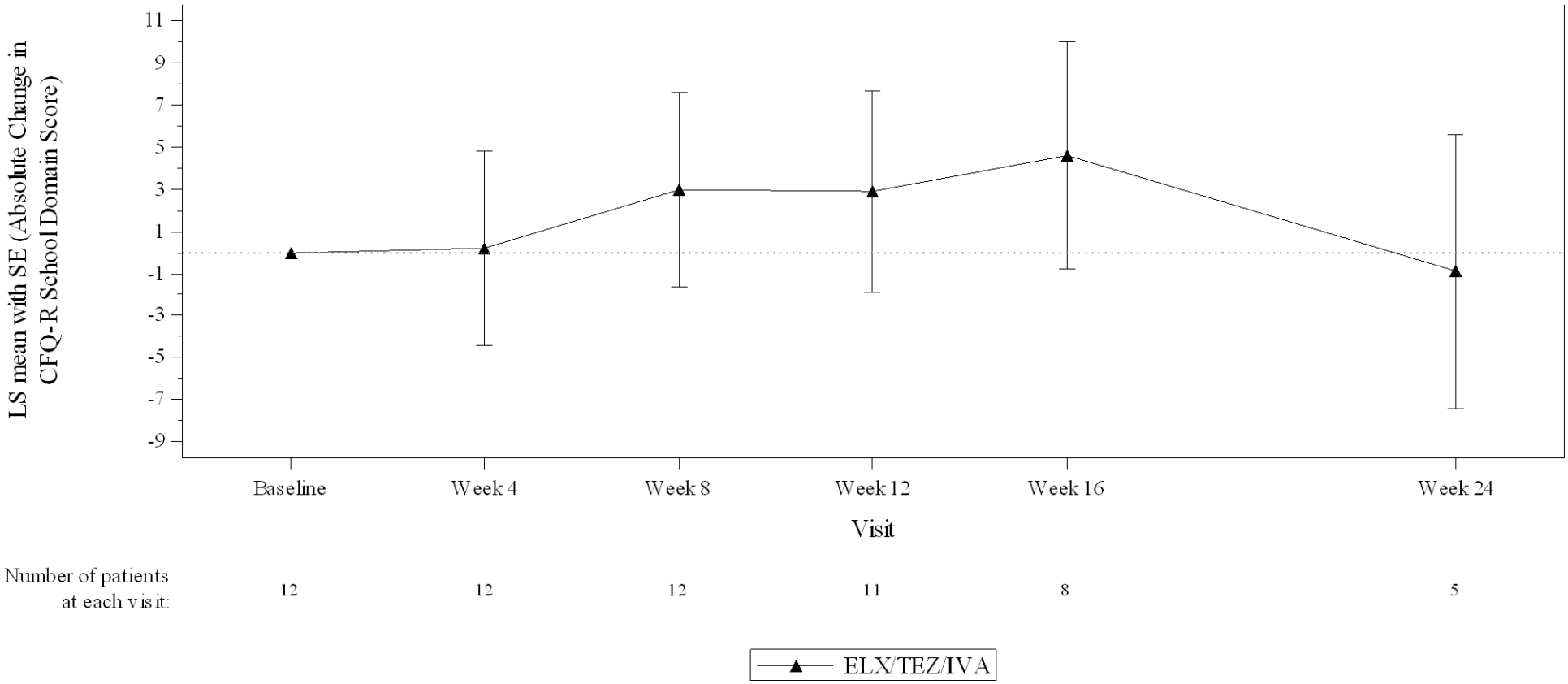
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Physical
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



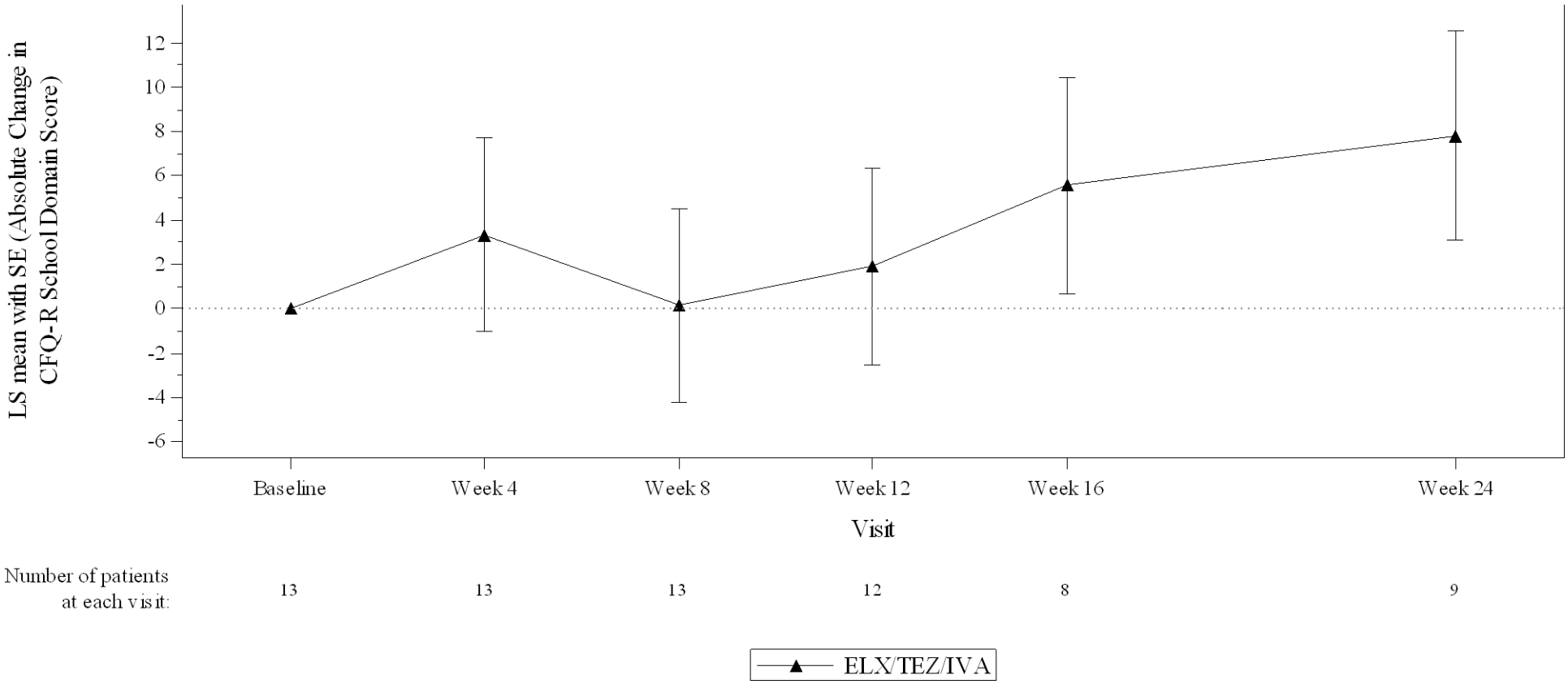
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 Physical domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



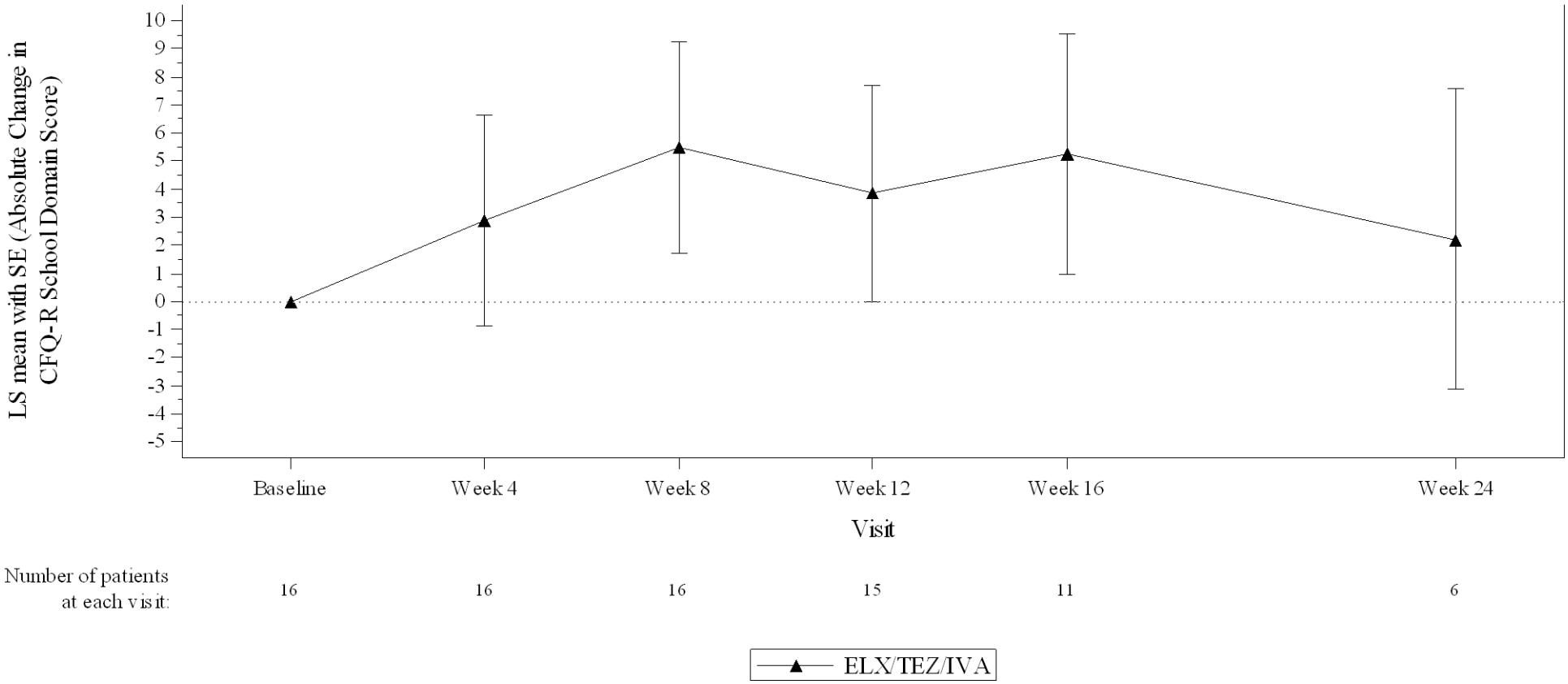
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



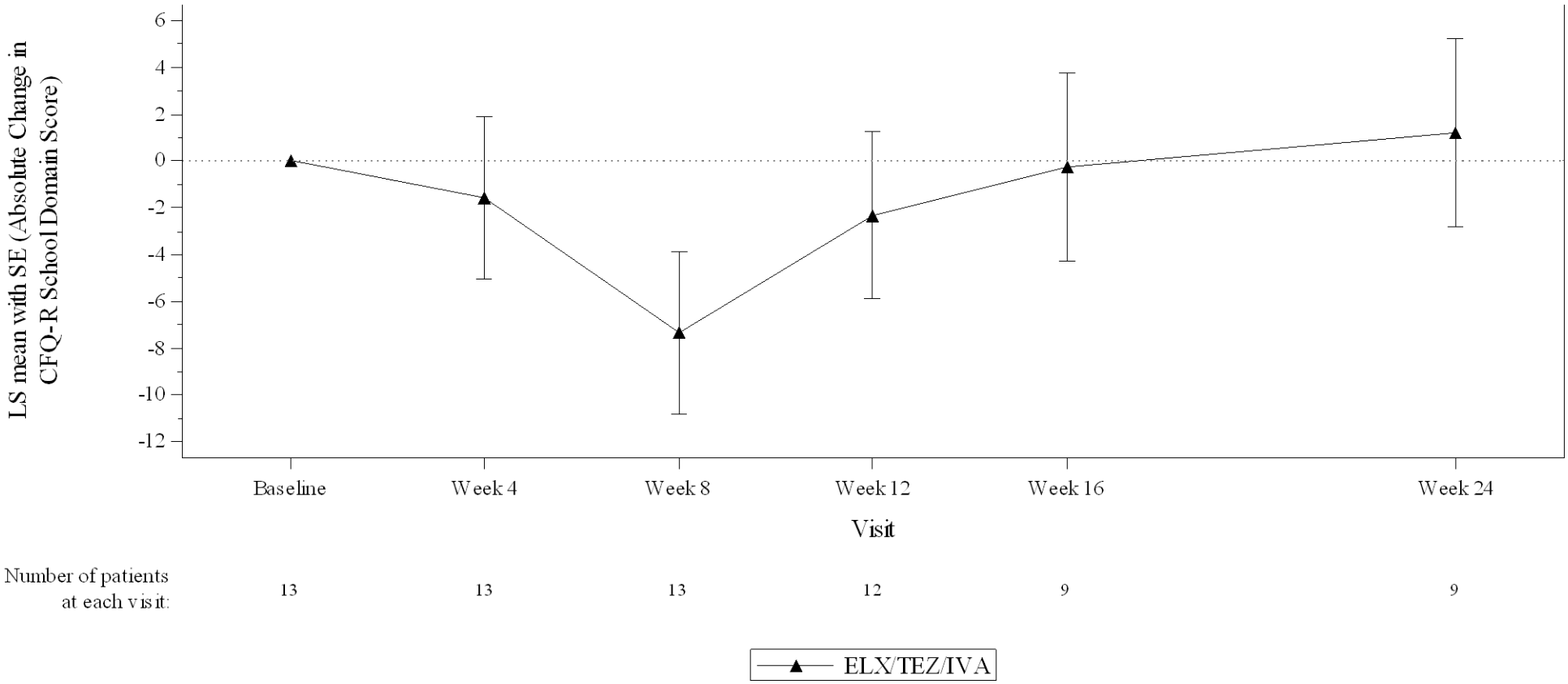
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at Baseline <30kg



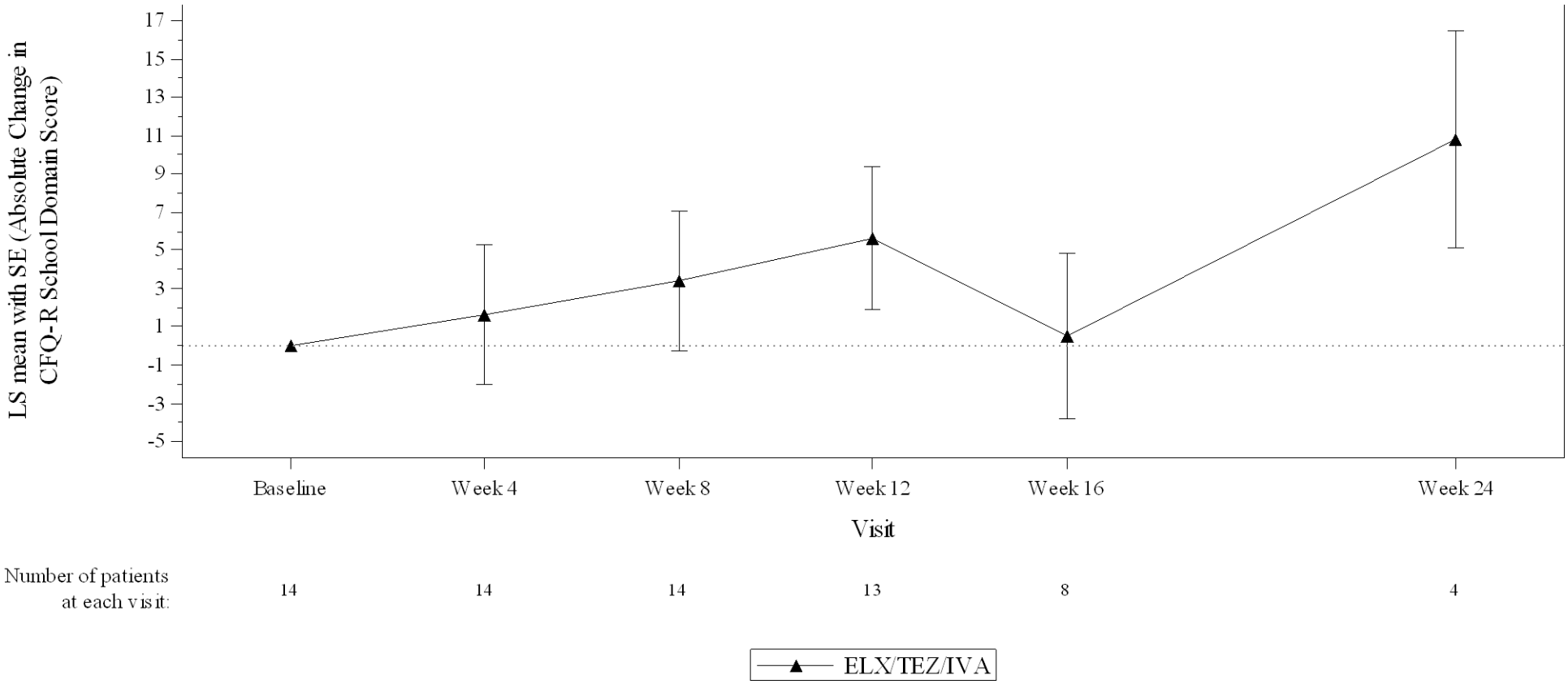
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Weight at Baseline ≥30kg



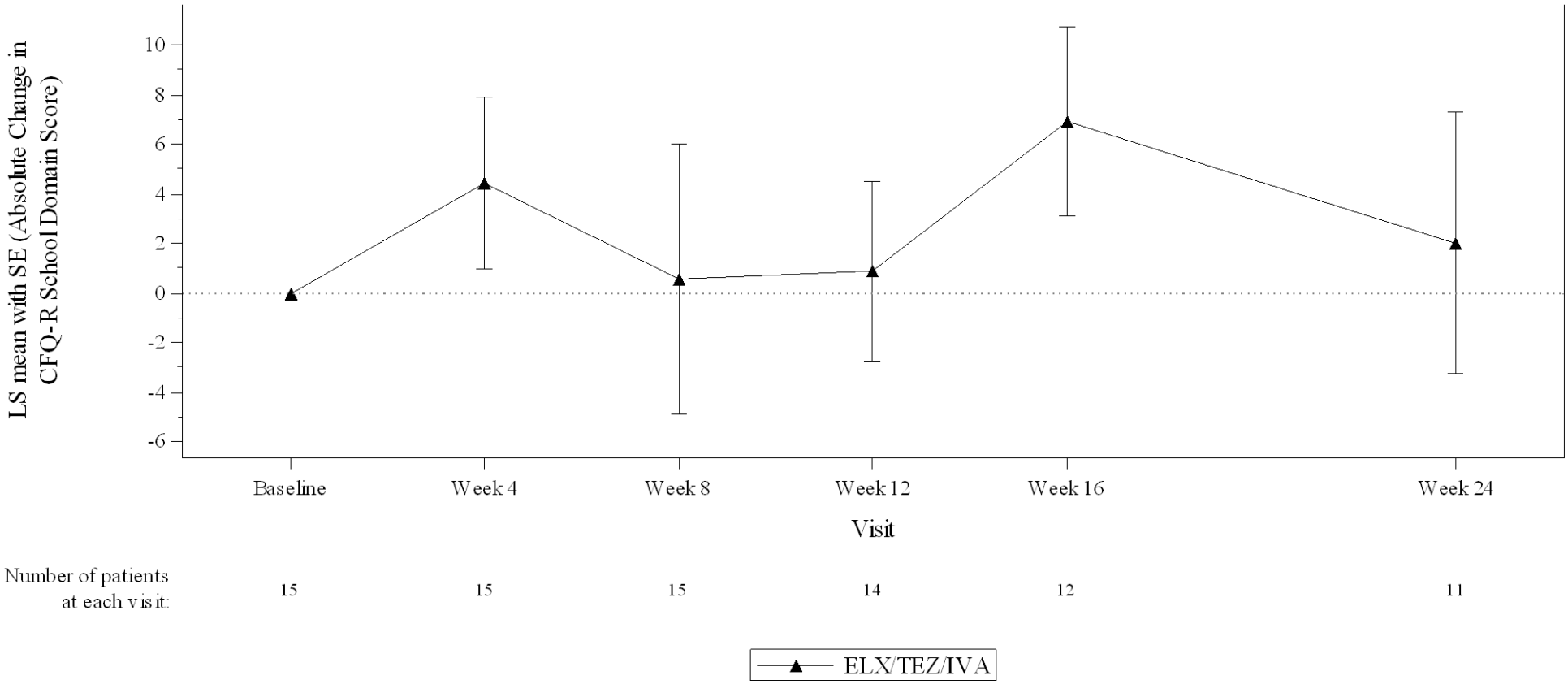
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



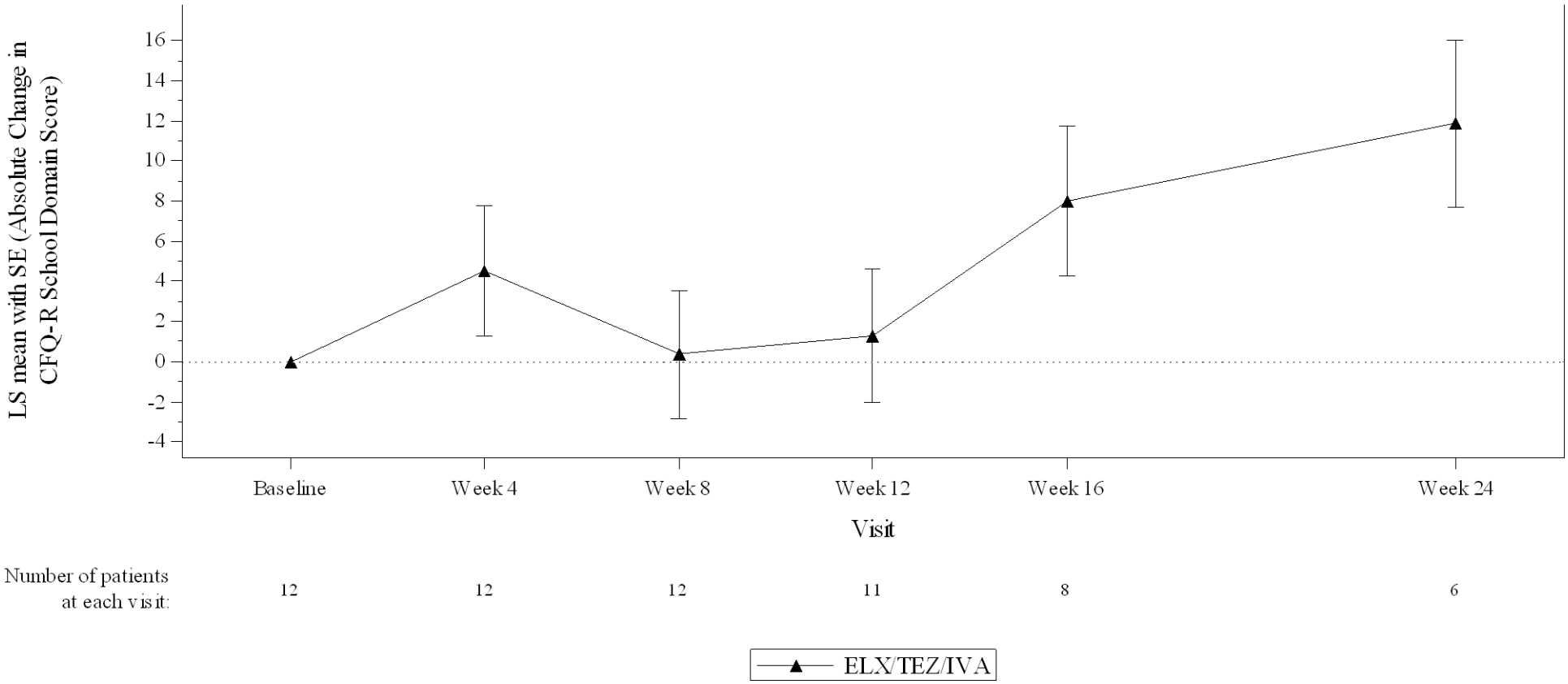
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



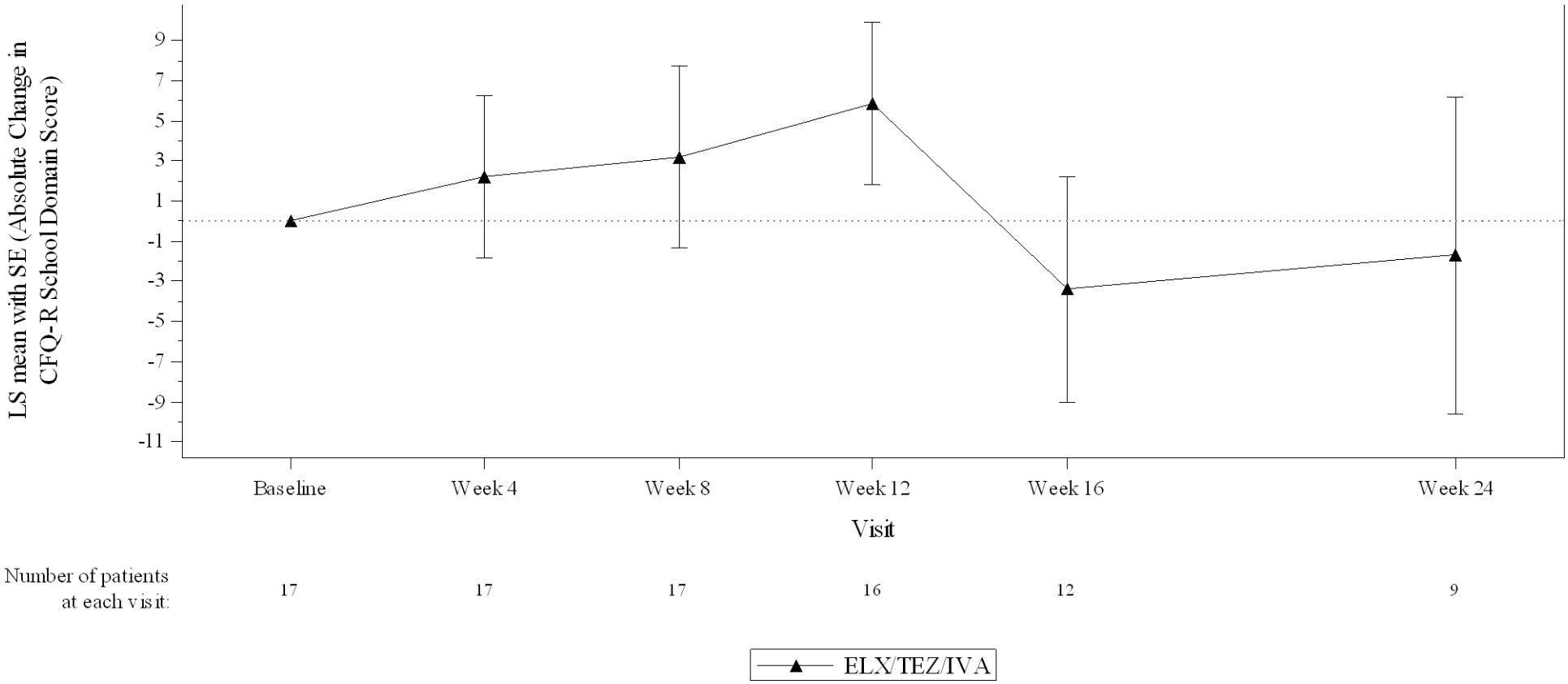
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
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 School domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

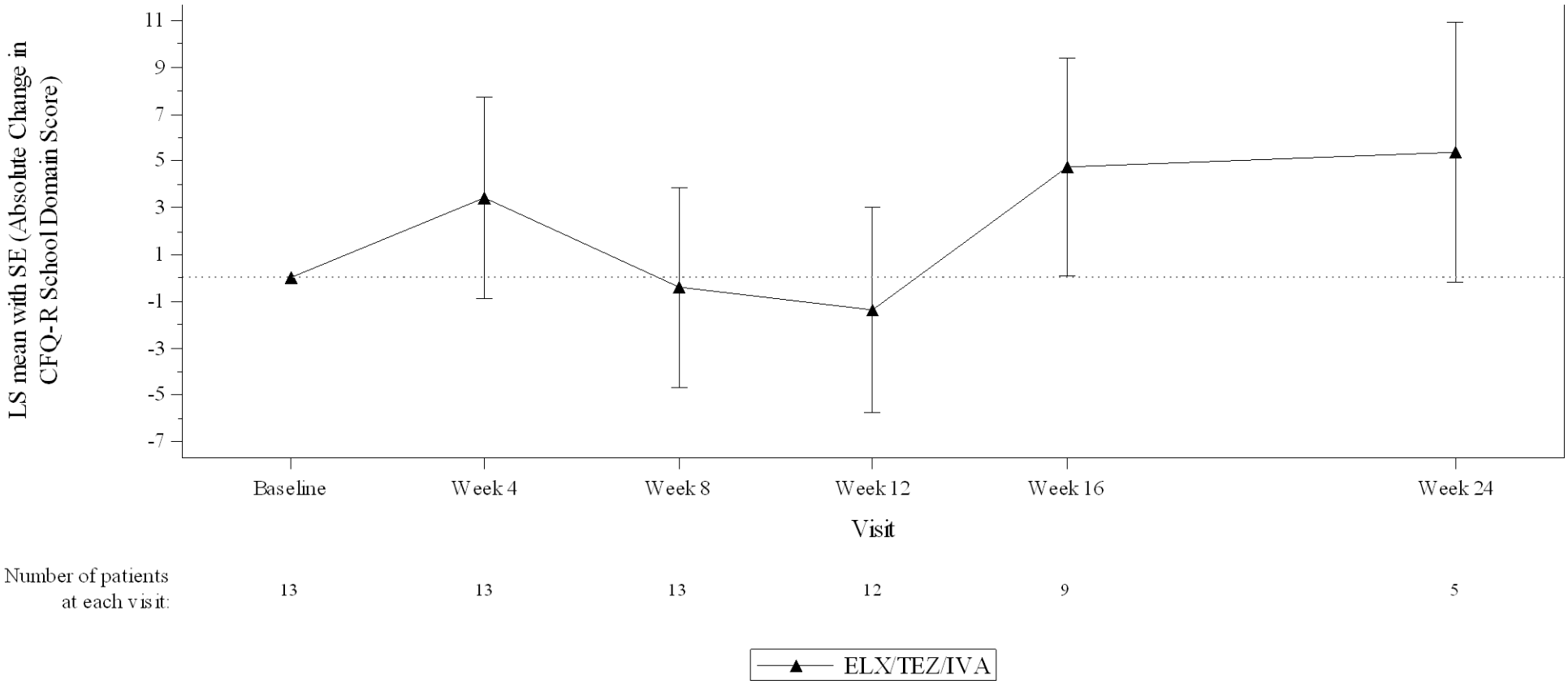
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

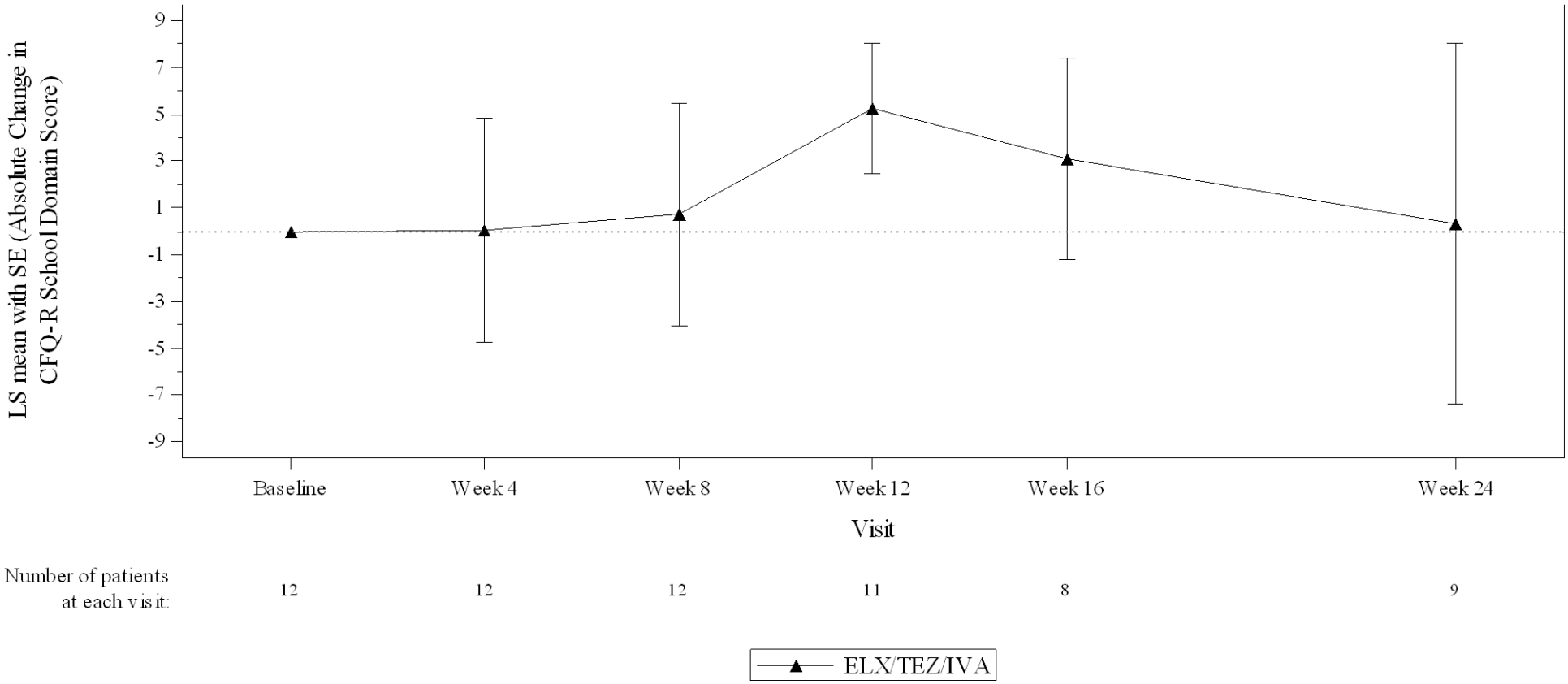
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
LCI2.5 at baseline <10



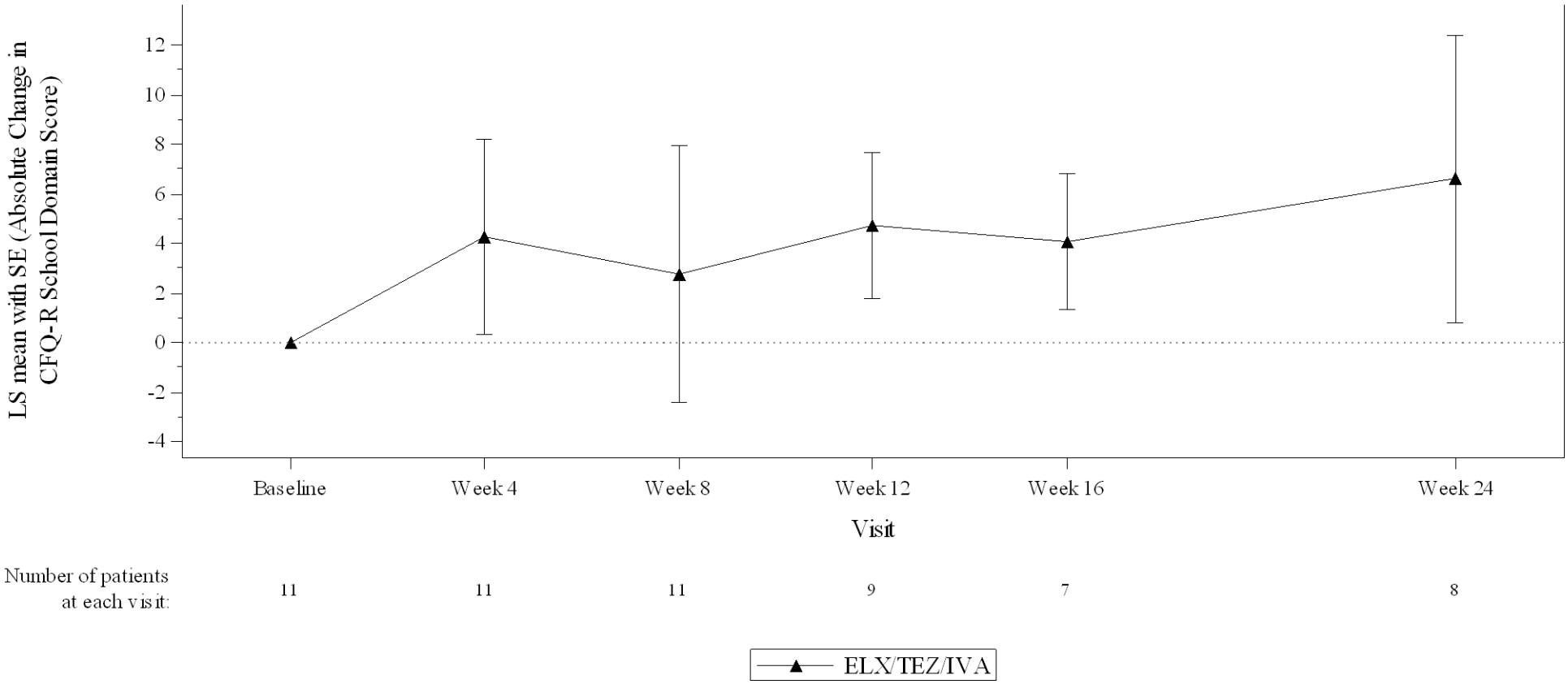
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
LCI2.5 at baseline ≥10



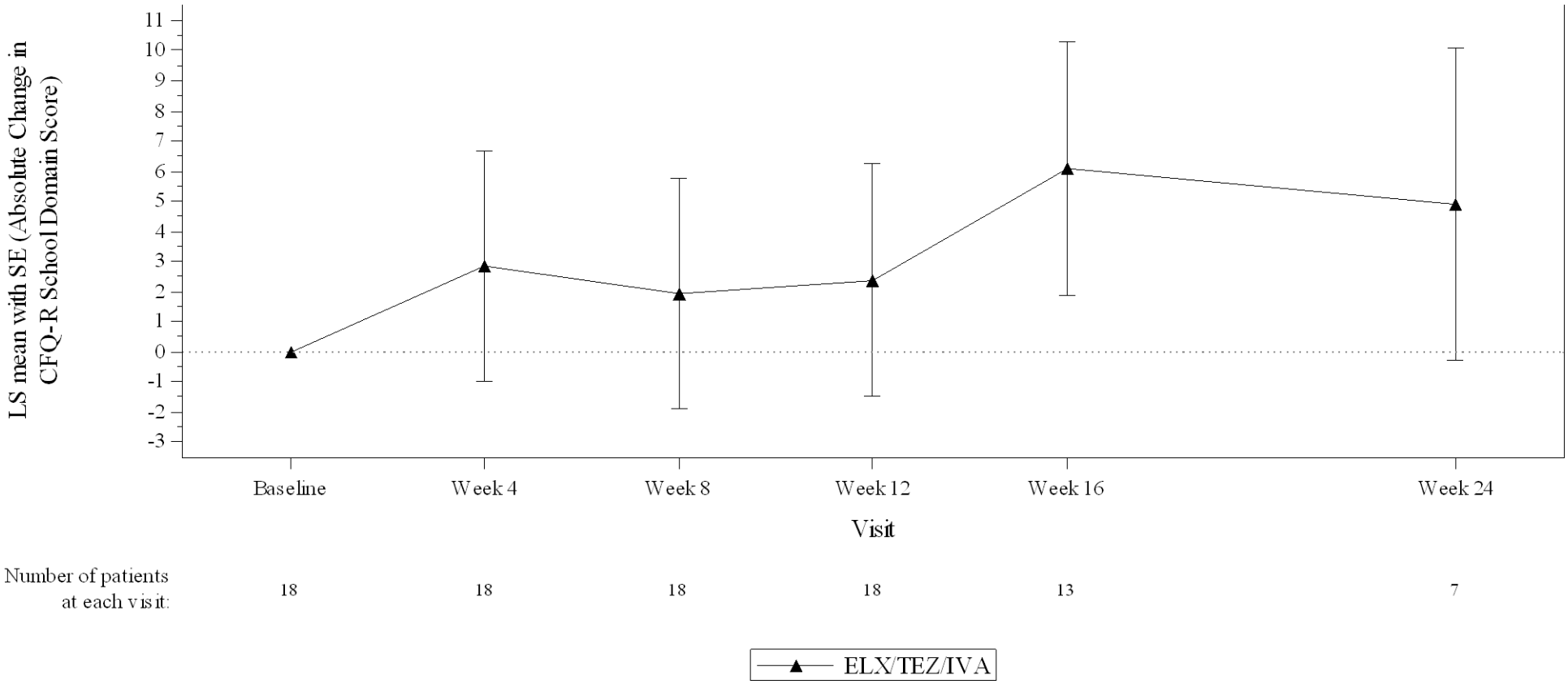
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



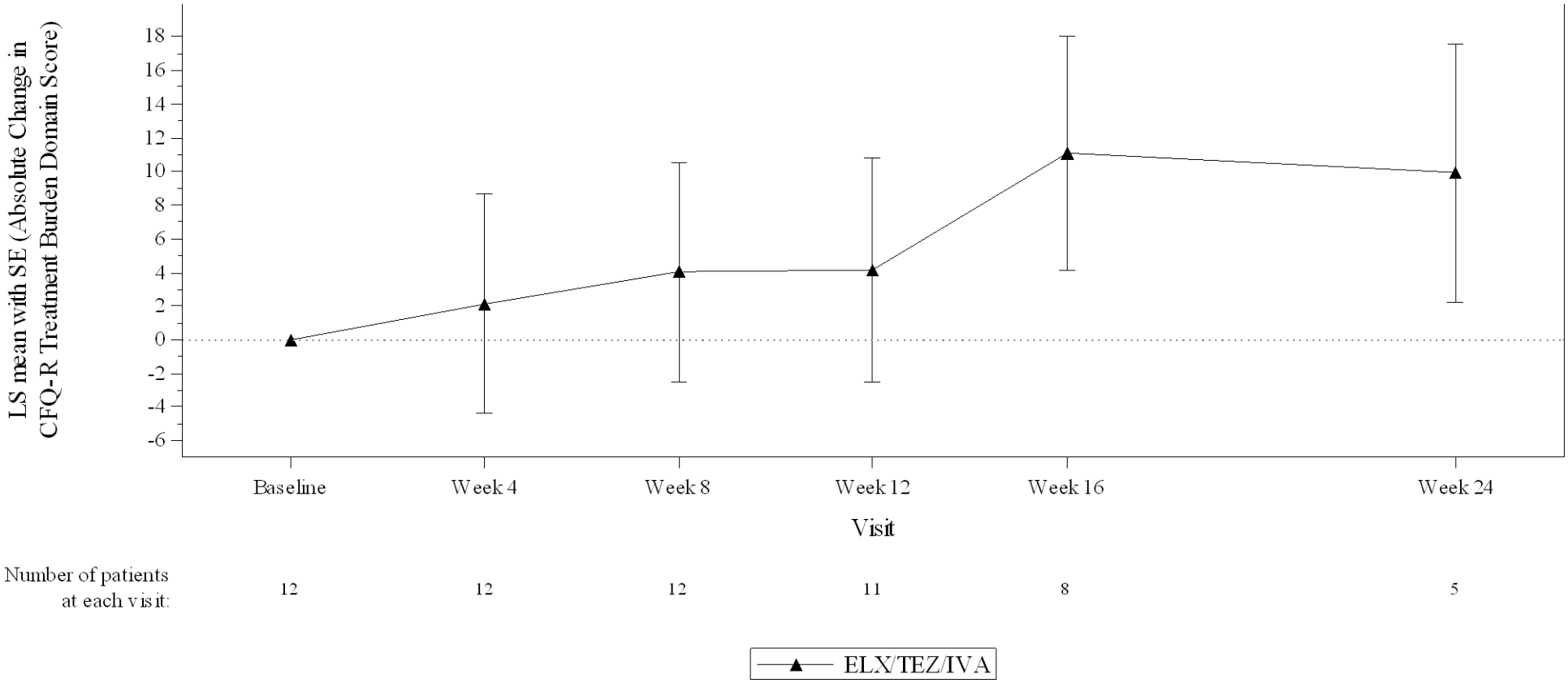
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: School
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



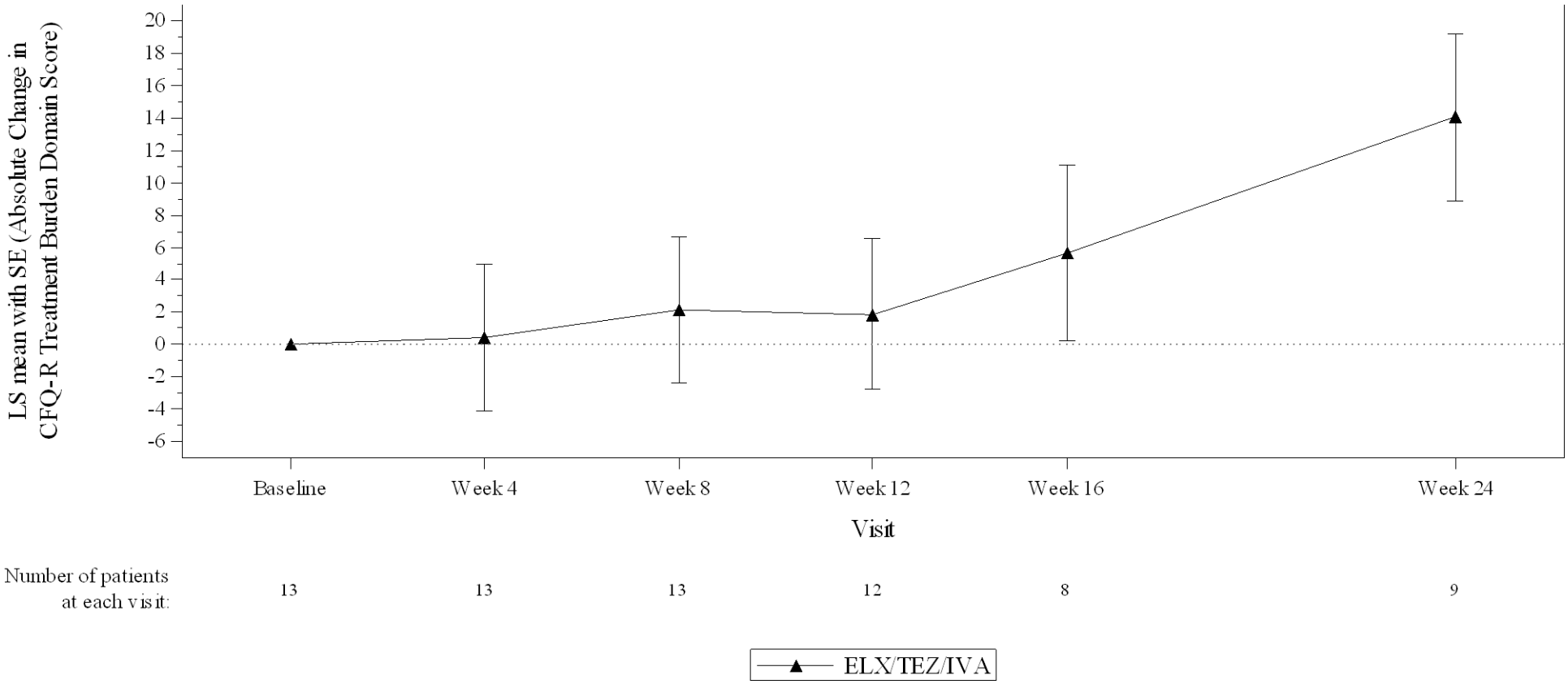
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



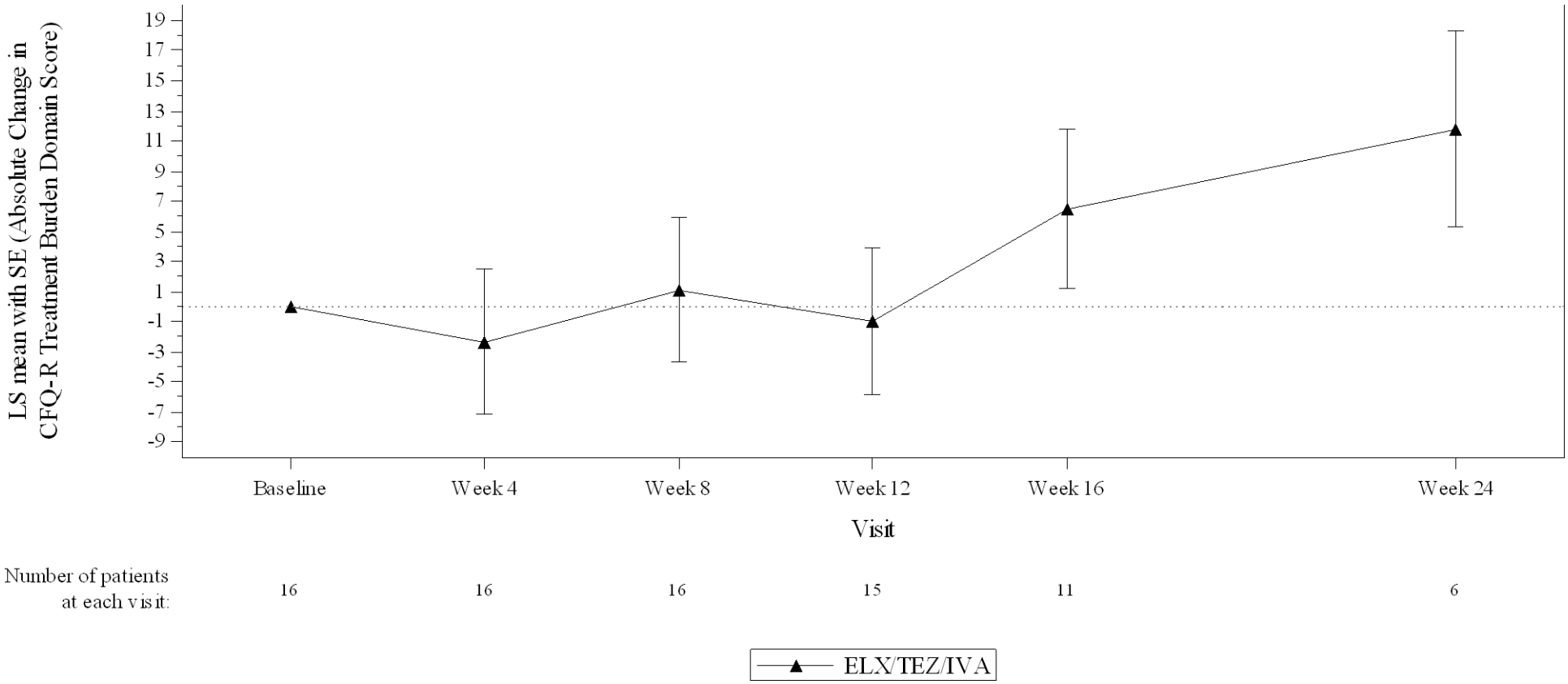
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



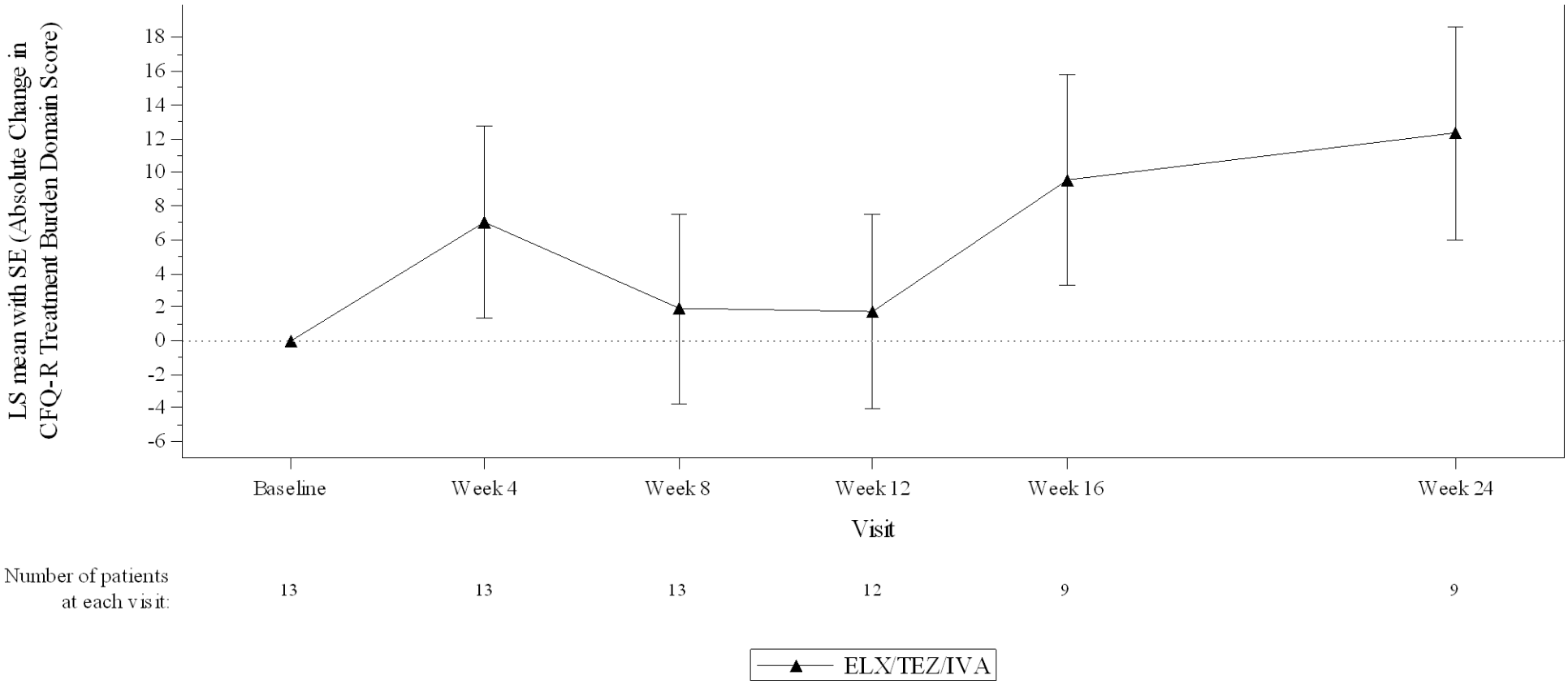
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at Baseline <30kg



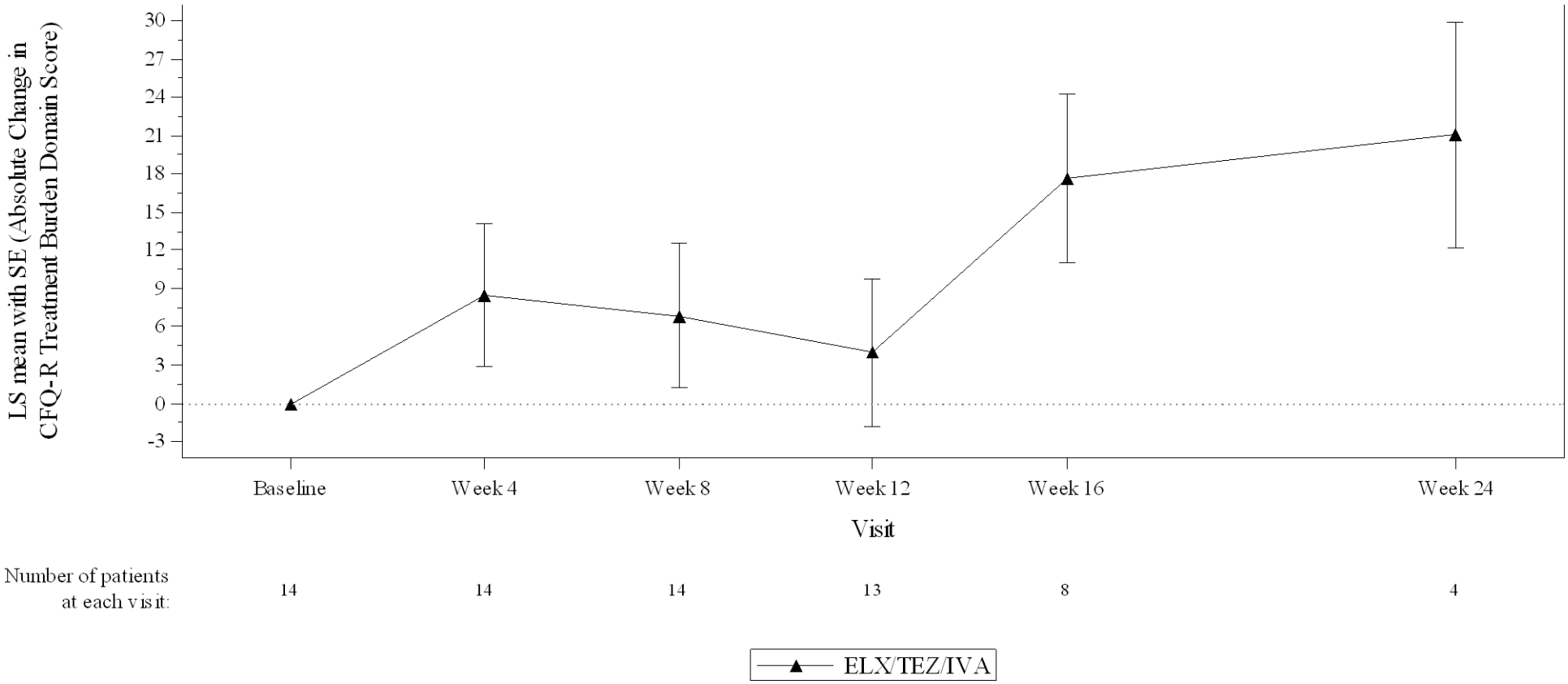
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Weight at Baseline ≥30kg



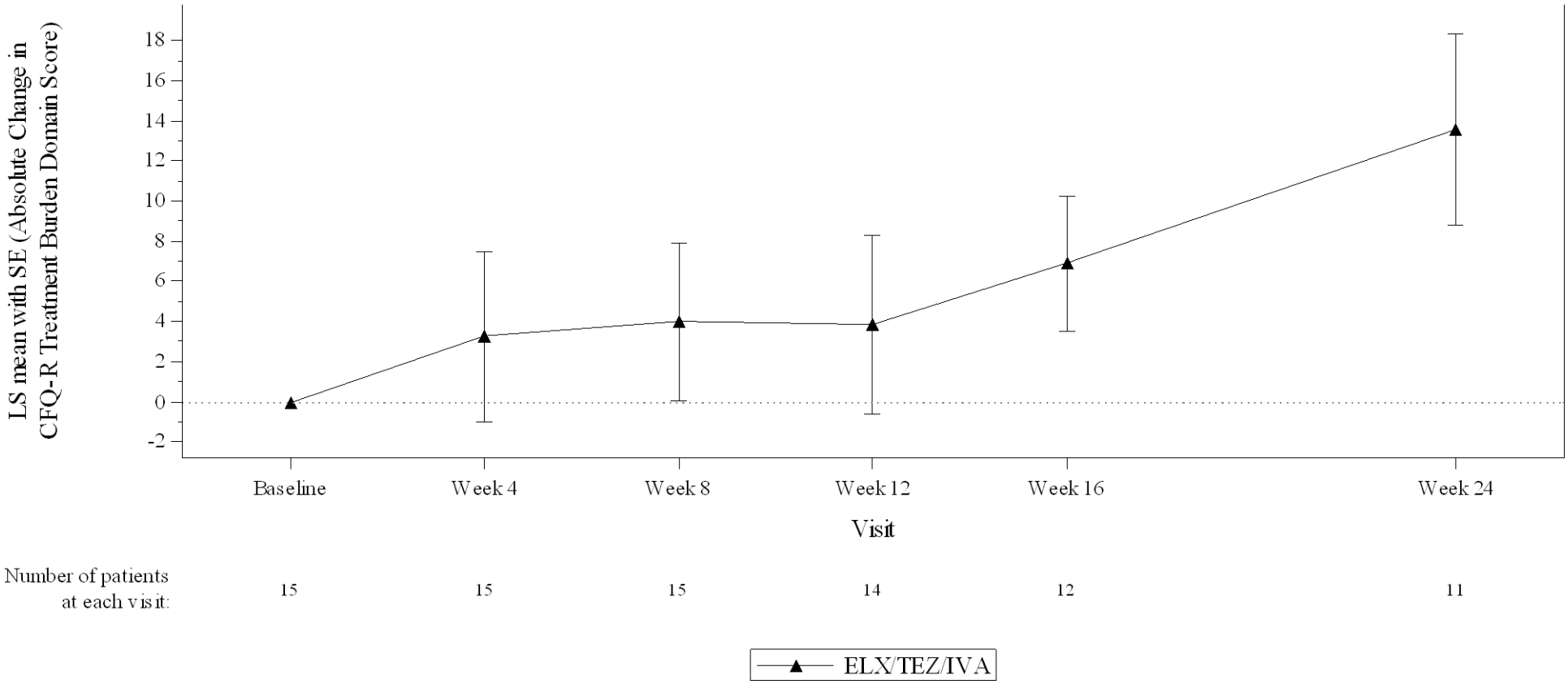
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



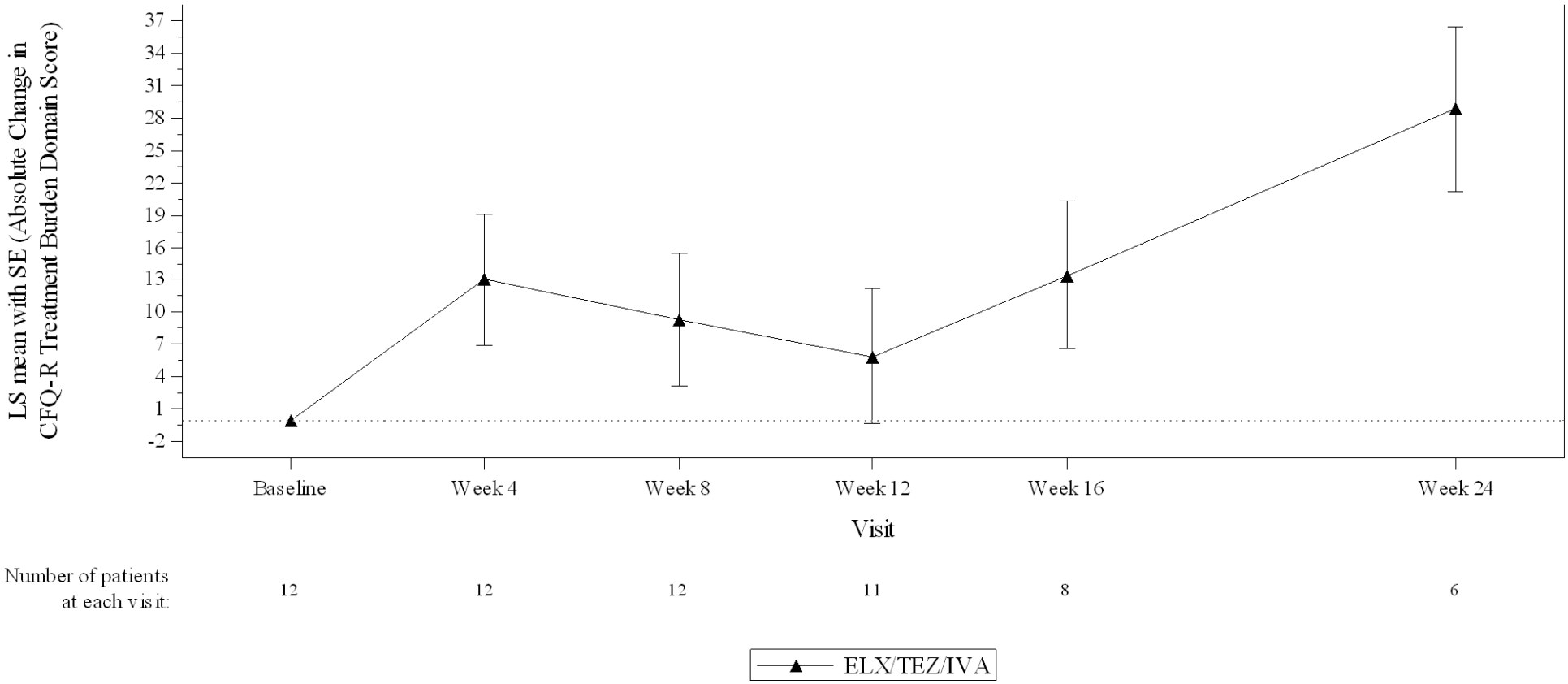
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



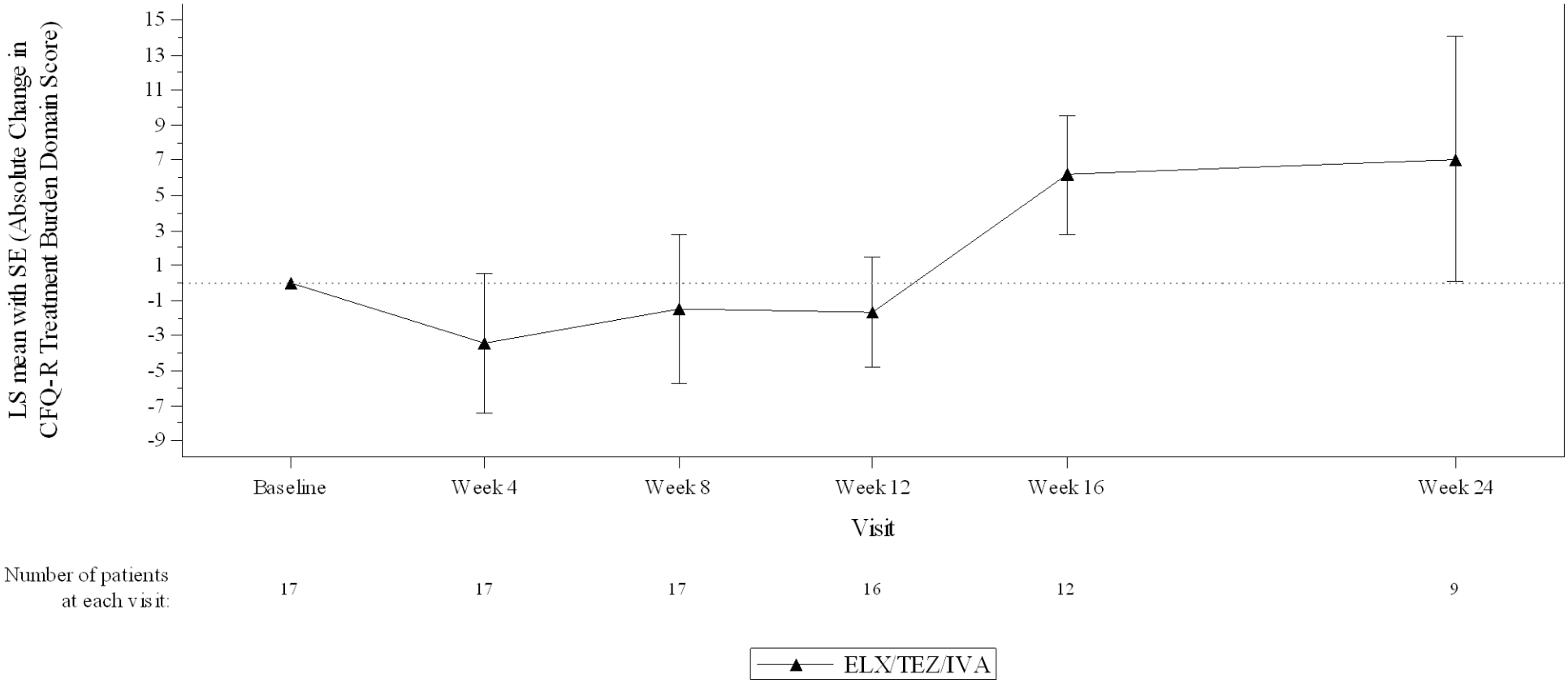
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

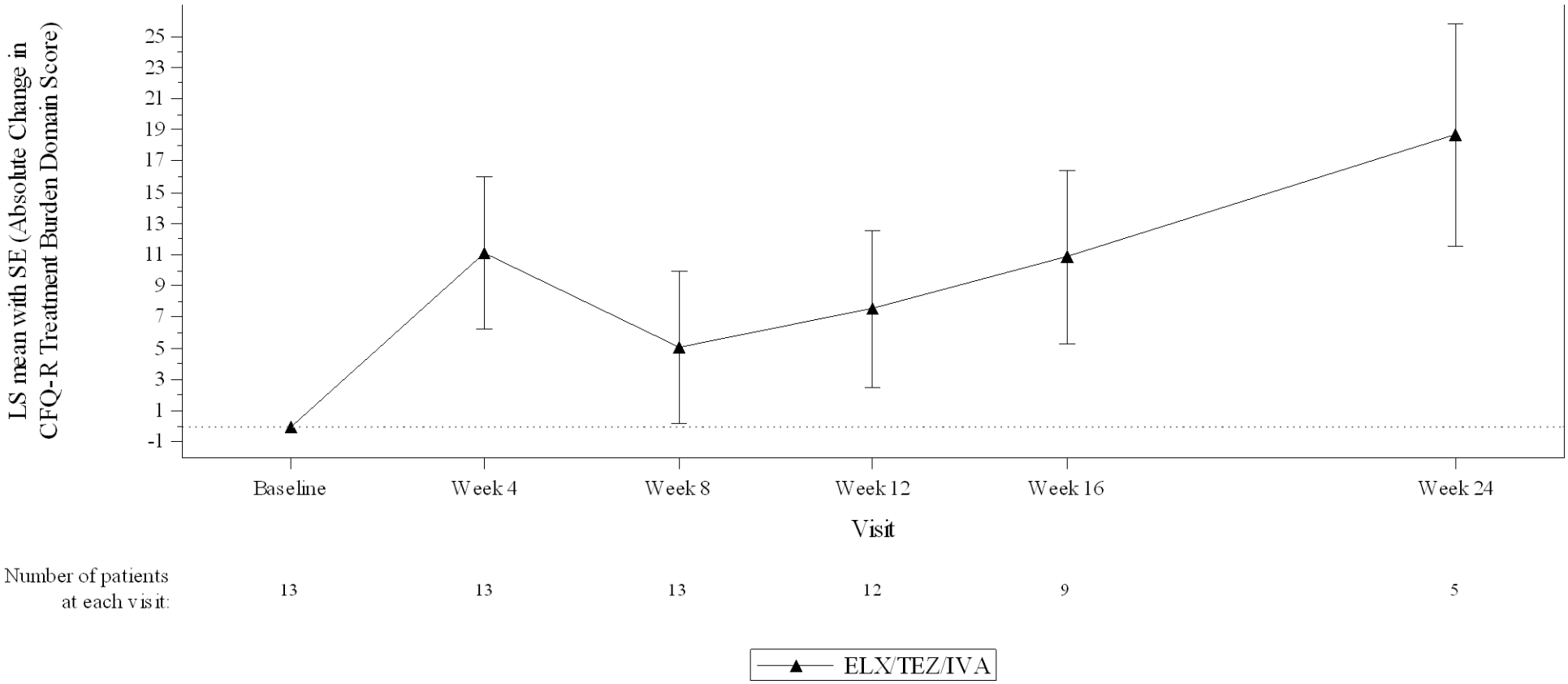
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

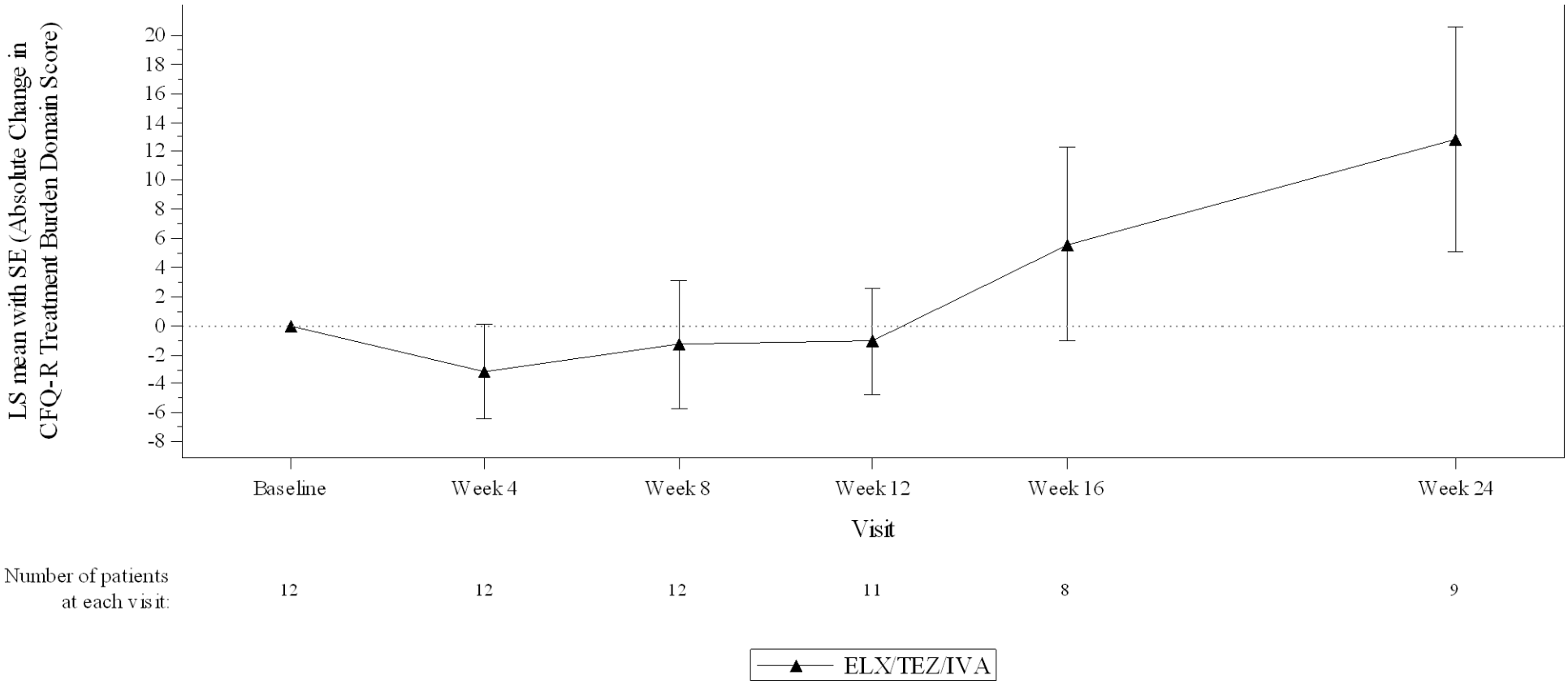
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI2.5 at baseline <10



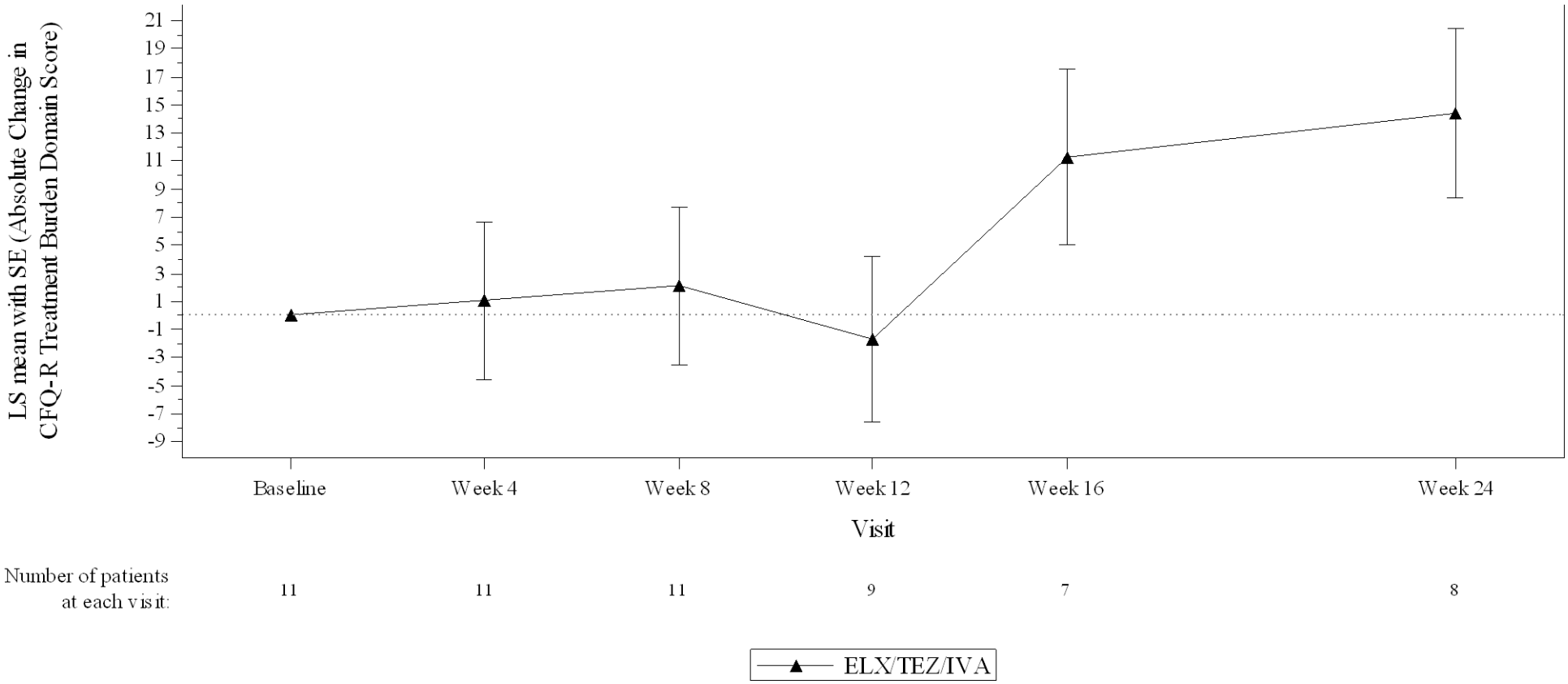
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
LCI2.5 at baseline ≥10



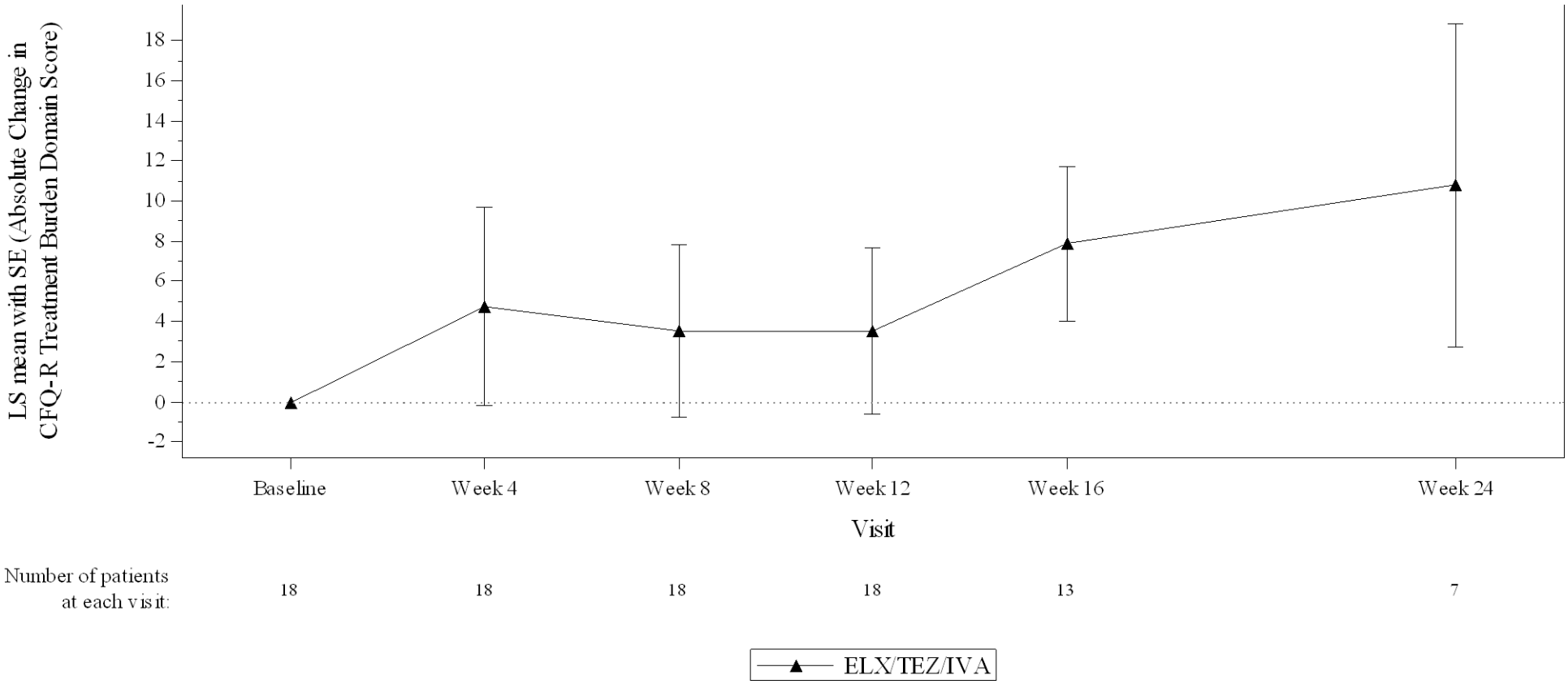
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



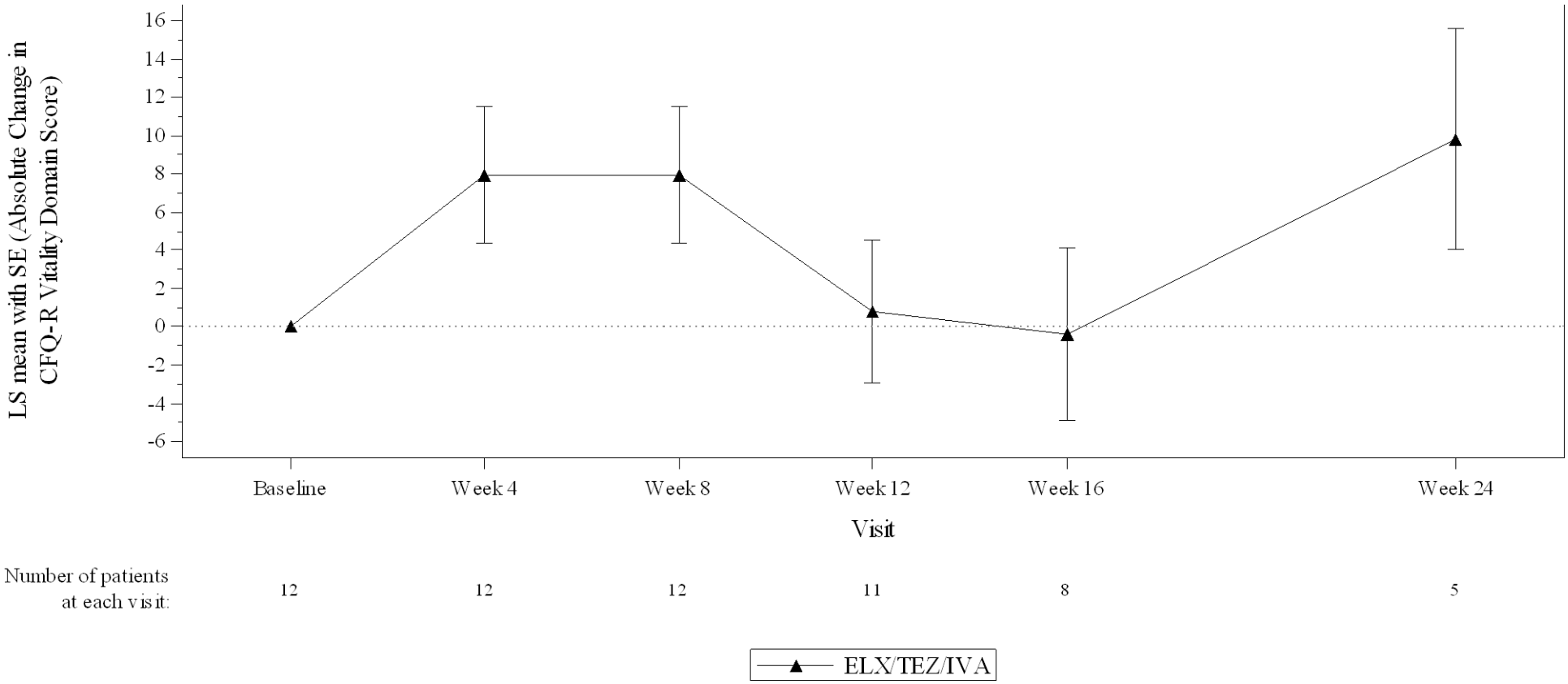
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Treatment Burden
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



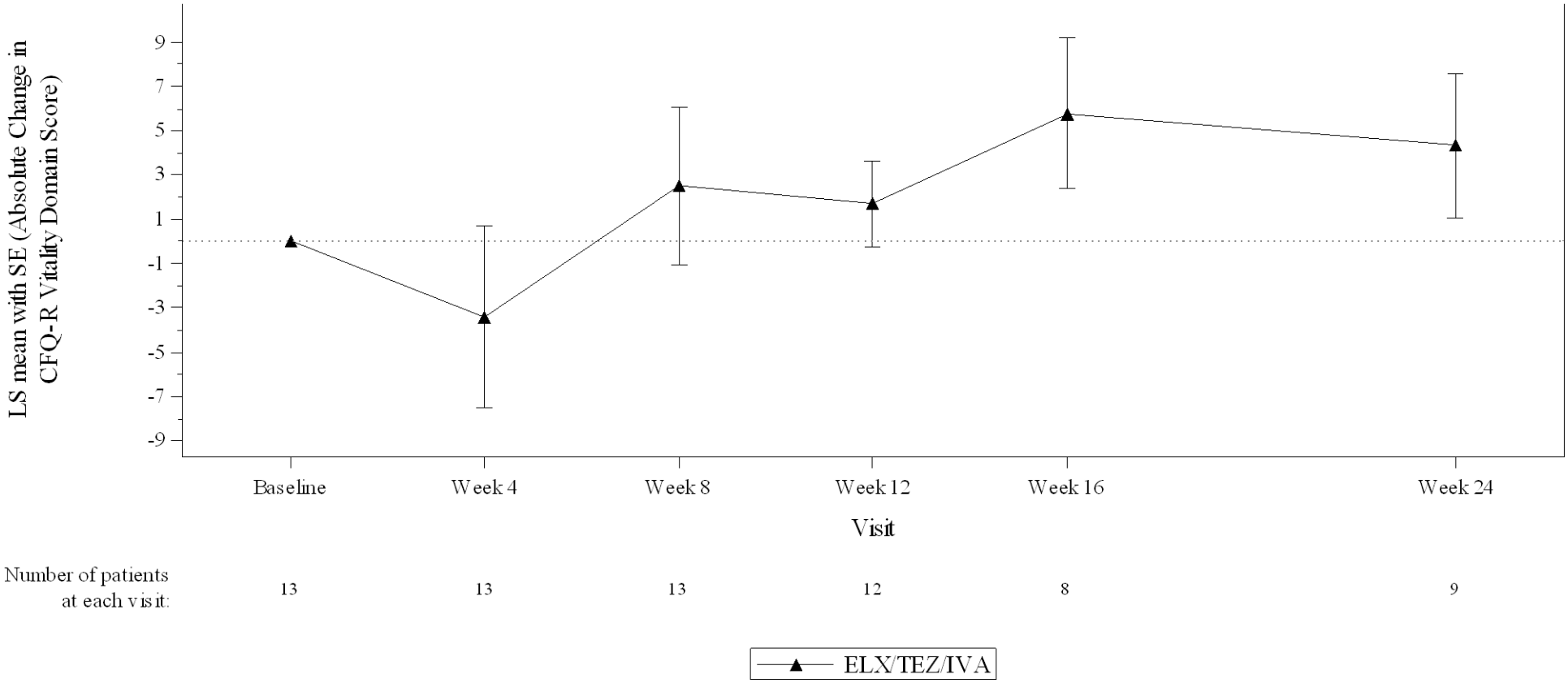
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



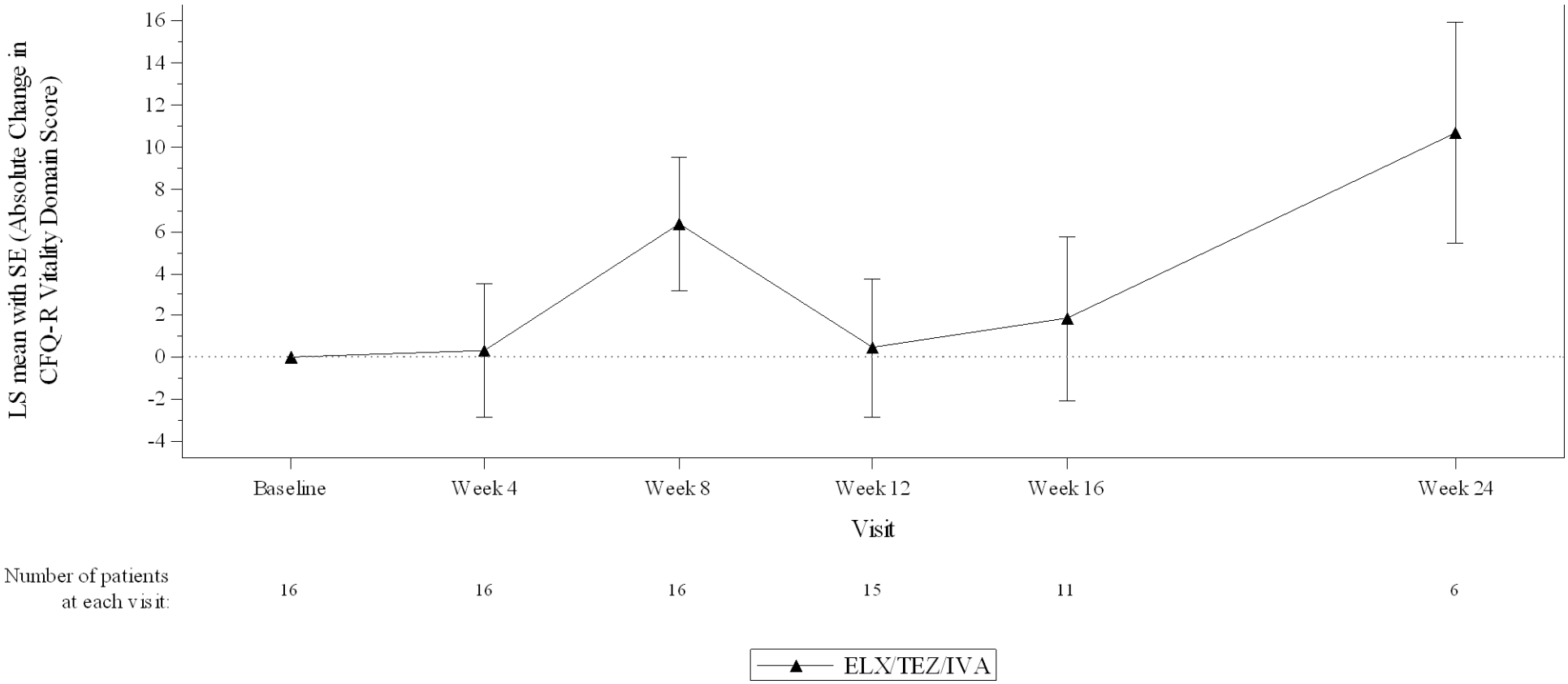
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



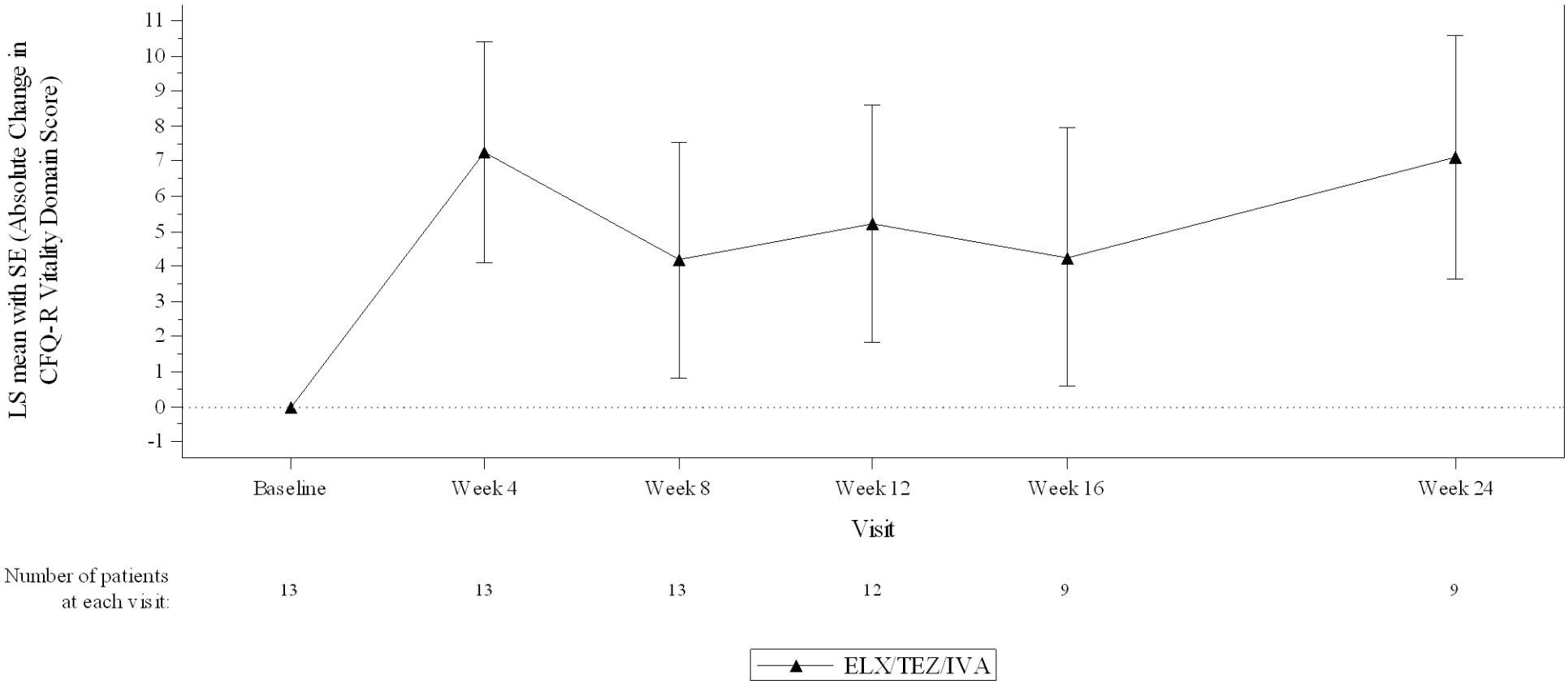
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at Baseline <30kg



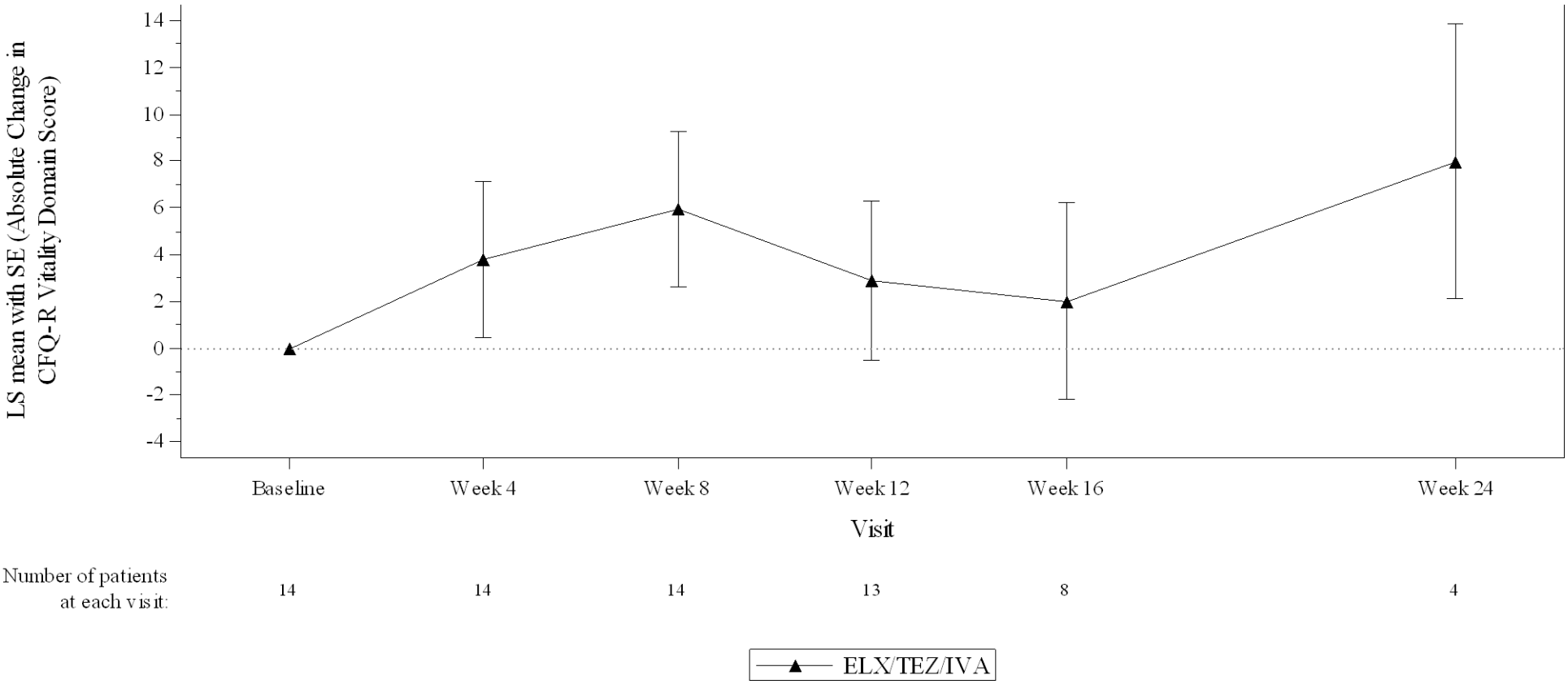
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Weight at Baseline ≥30kg



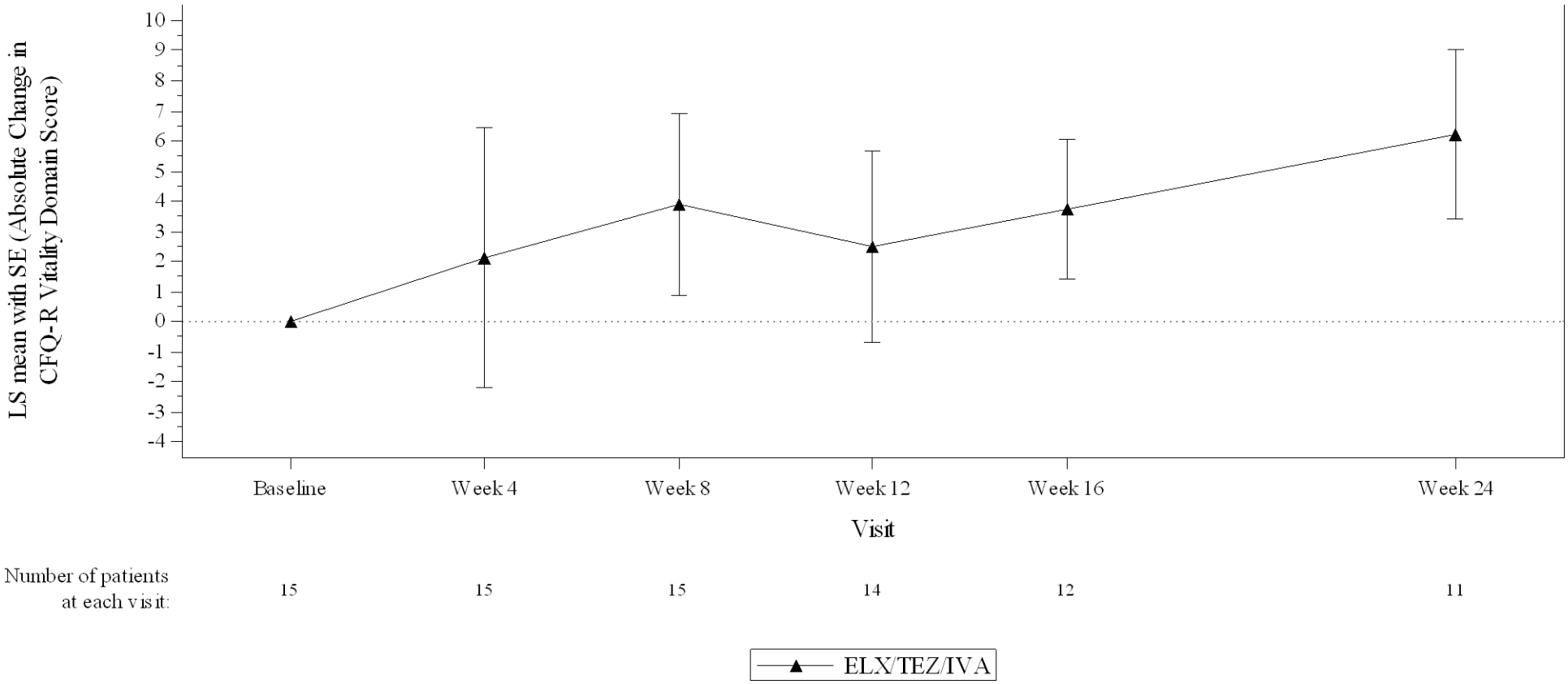
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



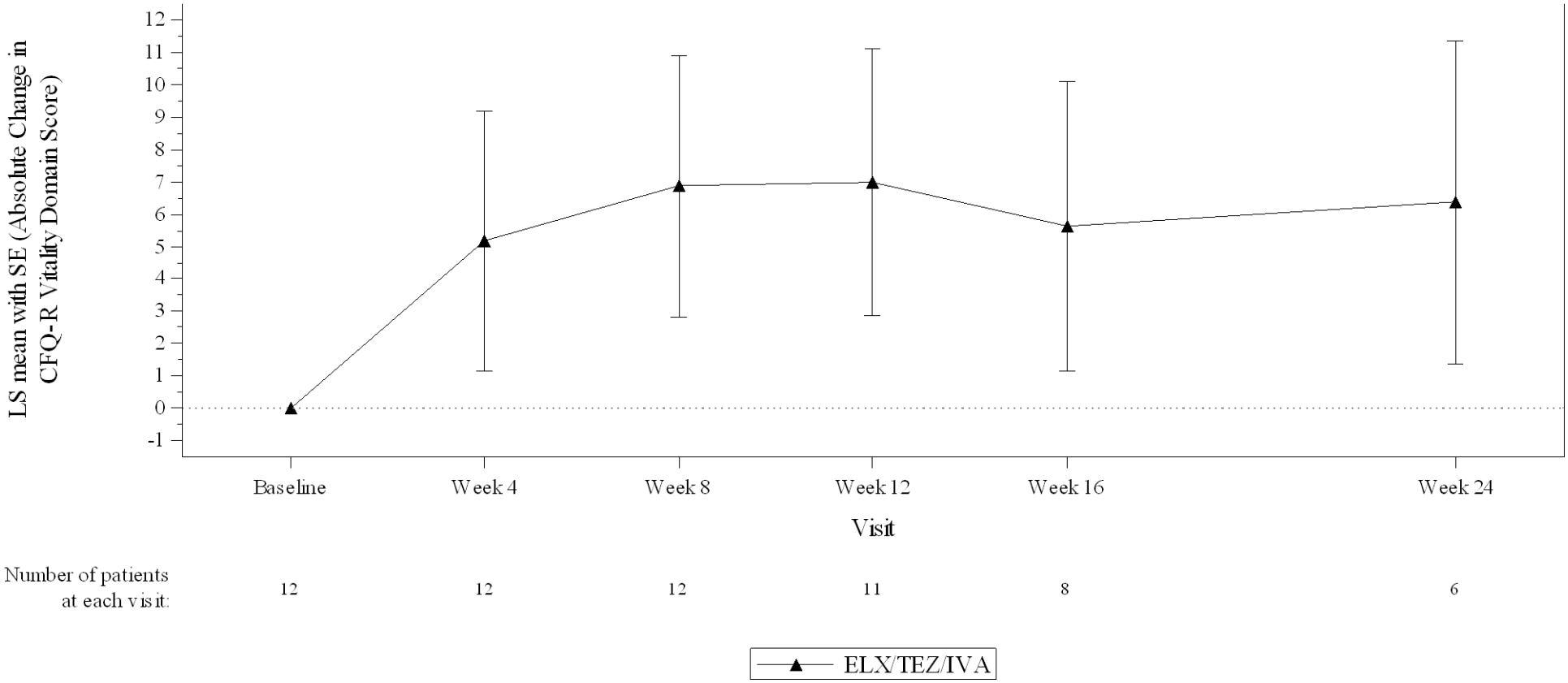
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



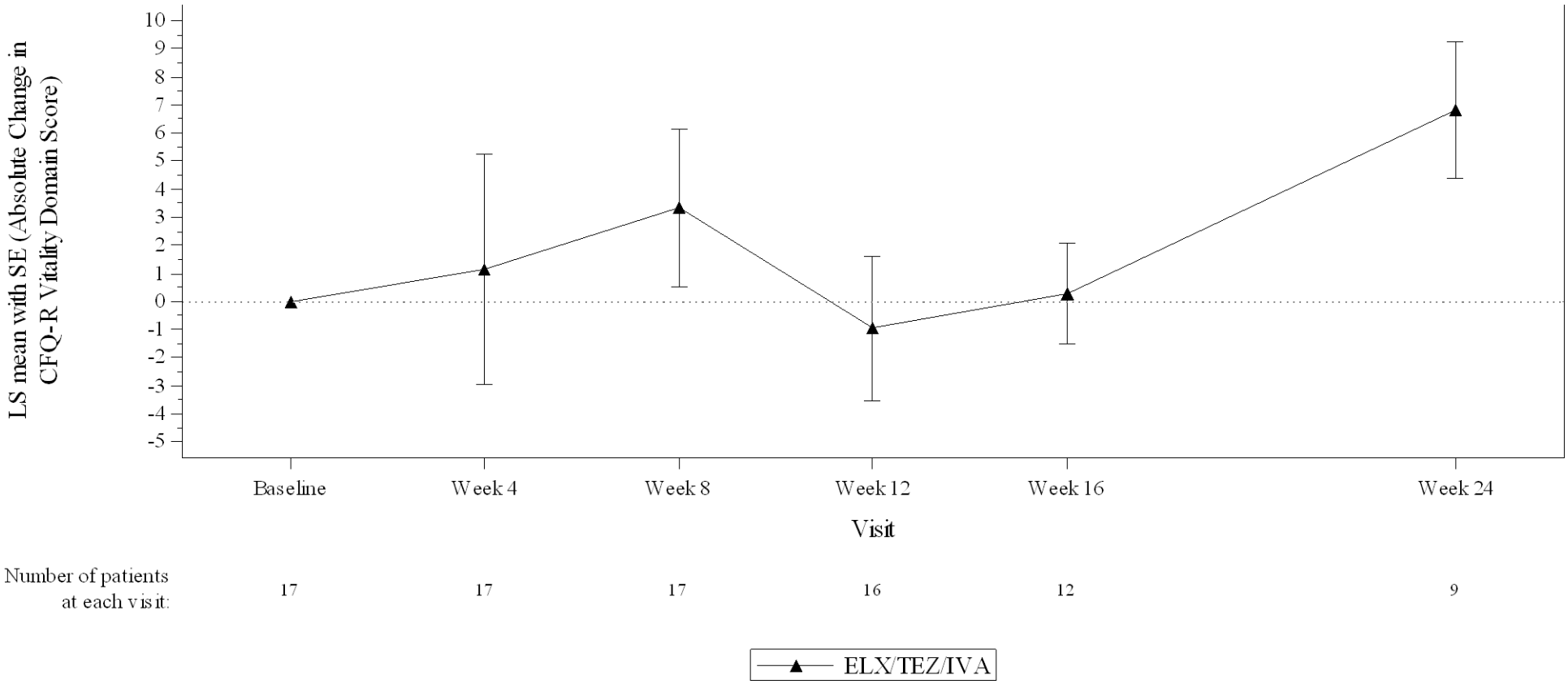
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Sex = Female



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

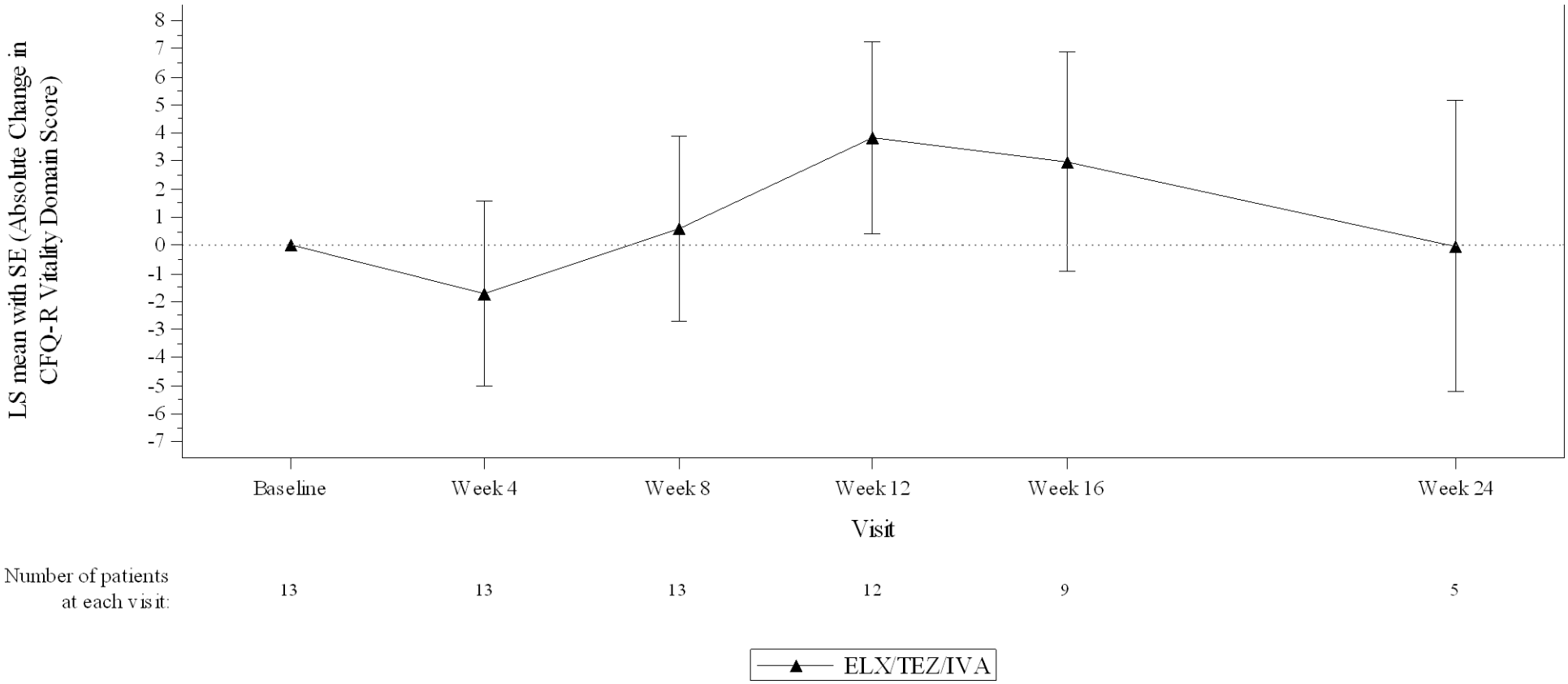
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

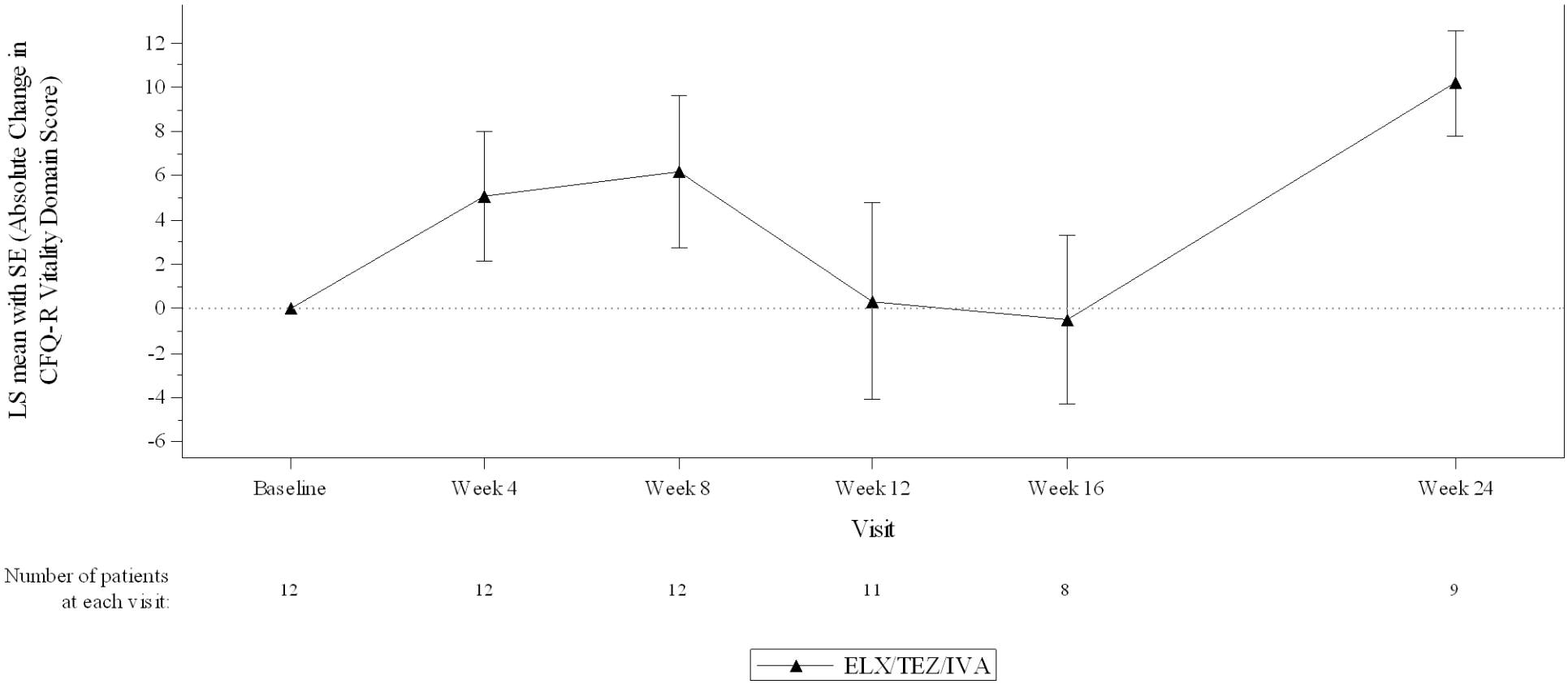
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
LCI2.5 at baseline <10



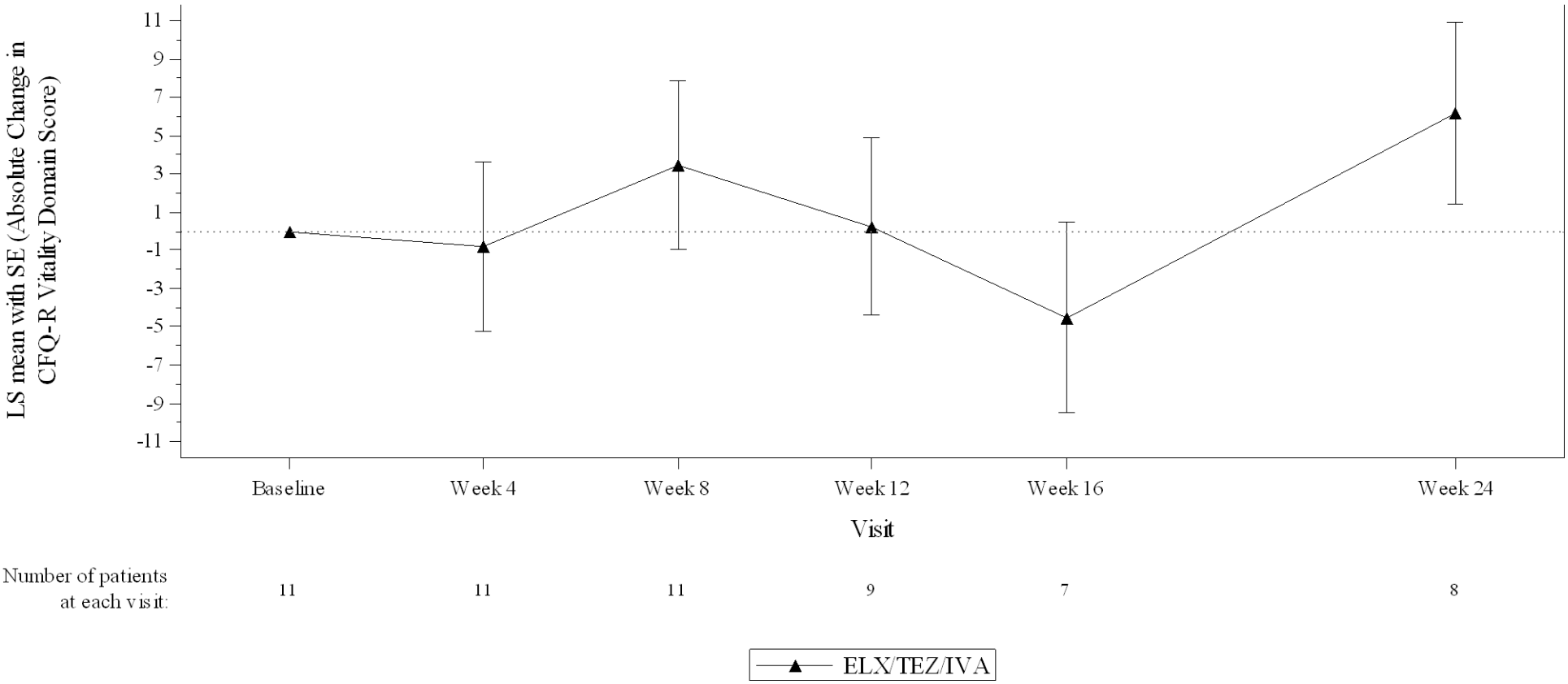
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
LCI2.5 at baseline ≥10



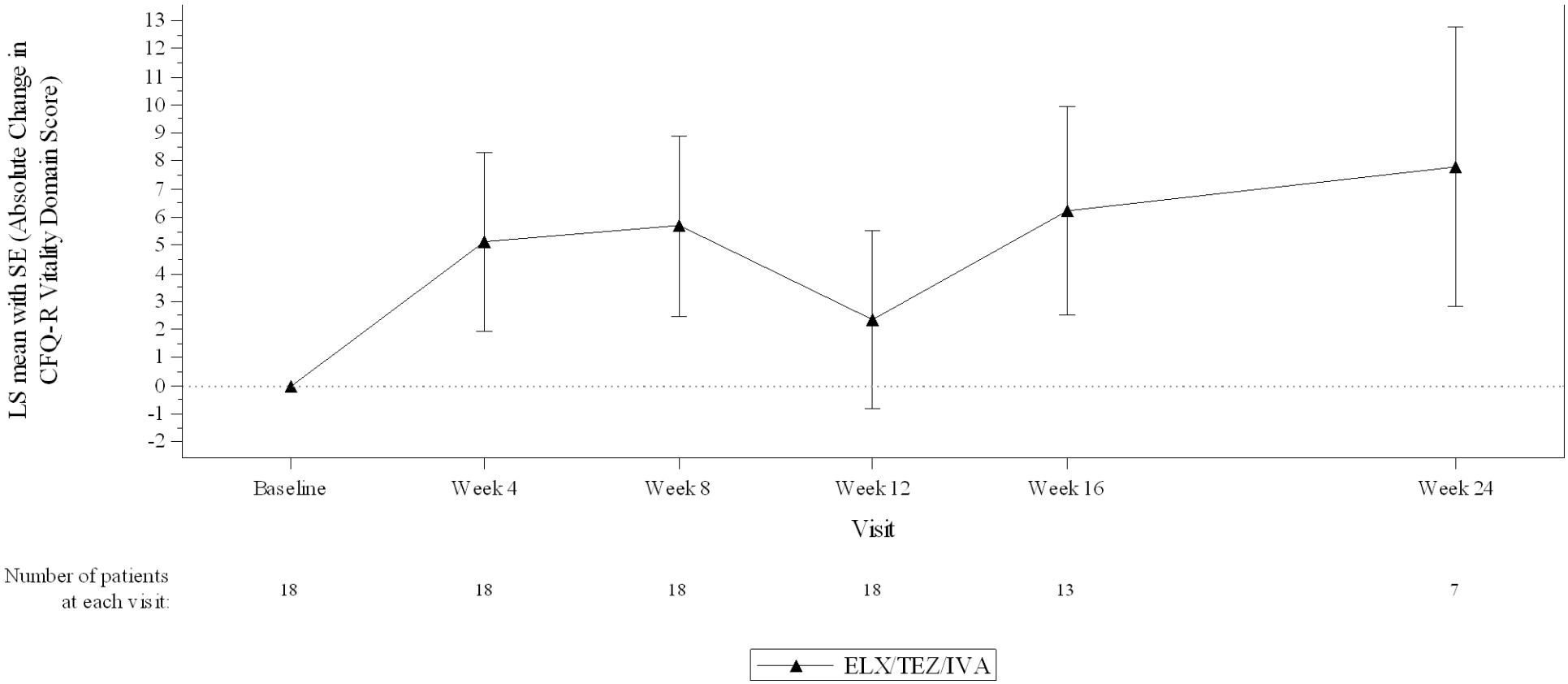
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive



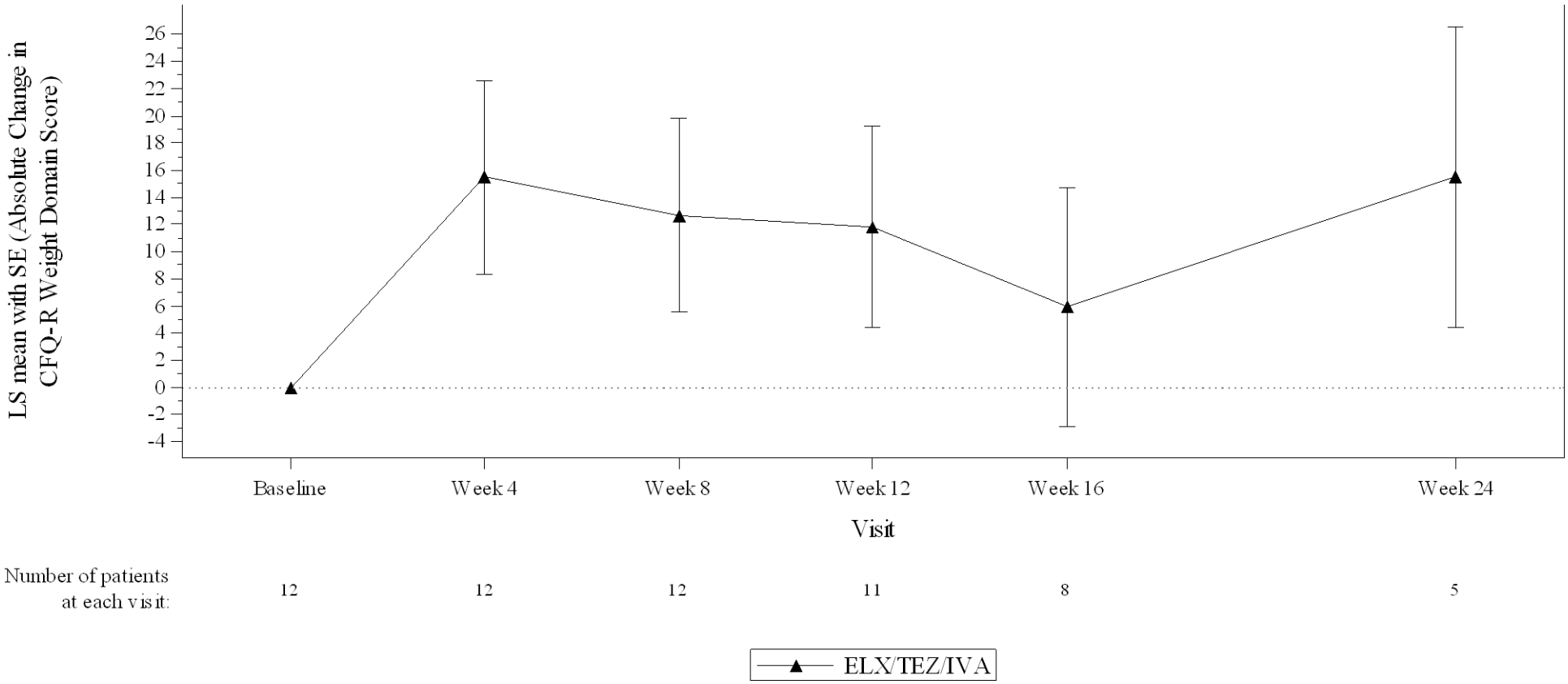
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Vitality
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative



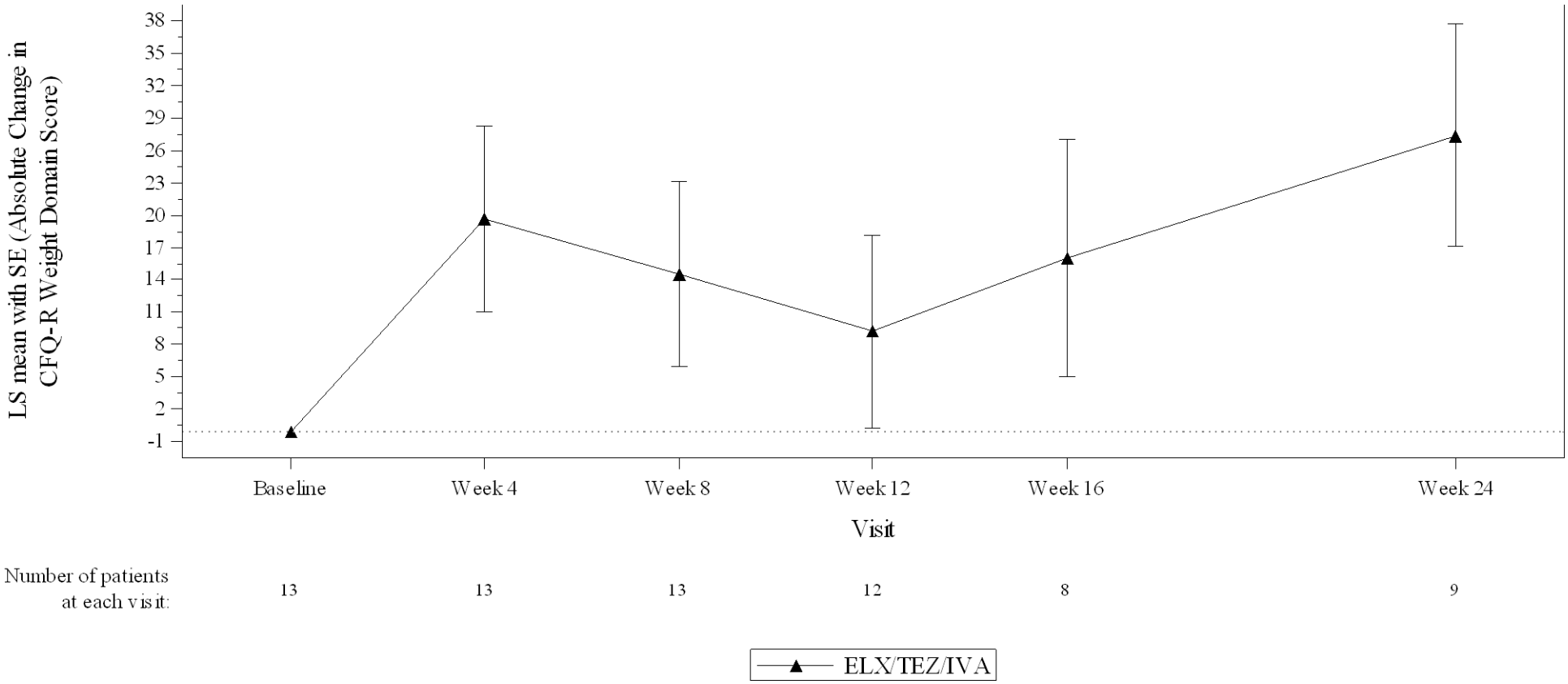
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 Vitality domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%



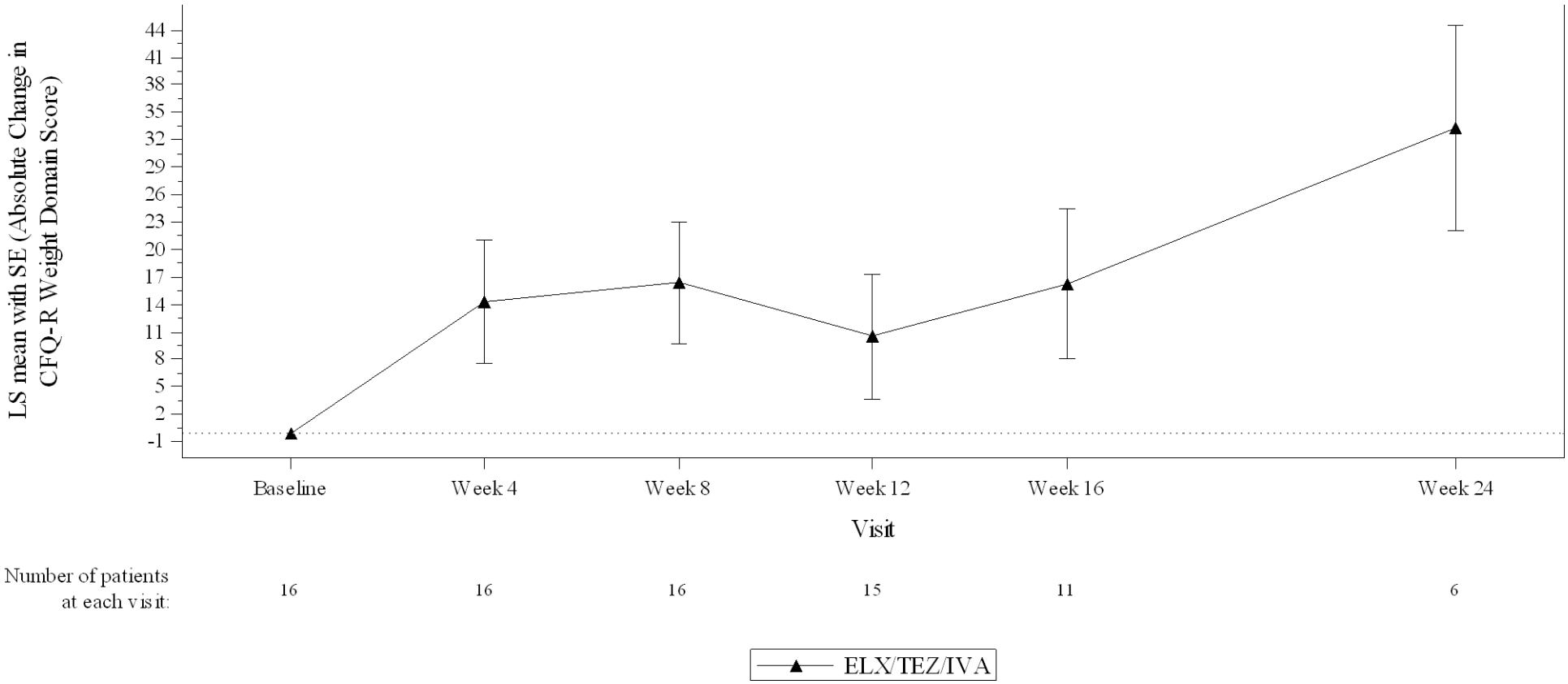
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%



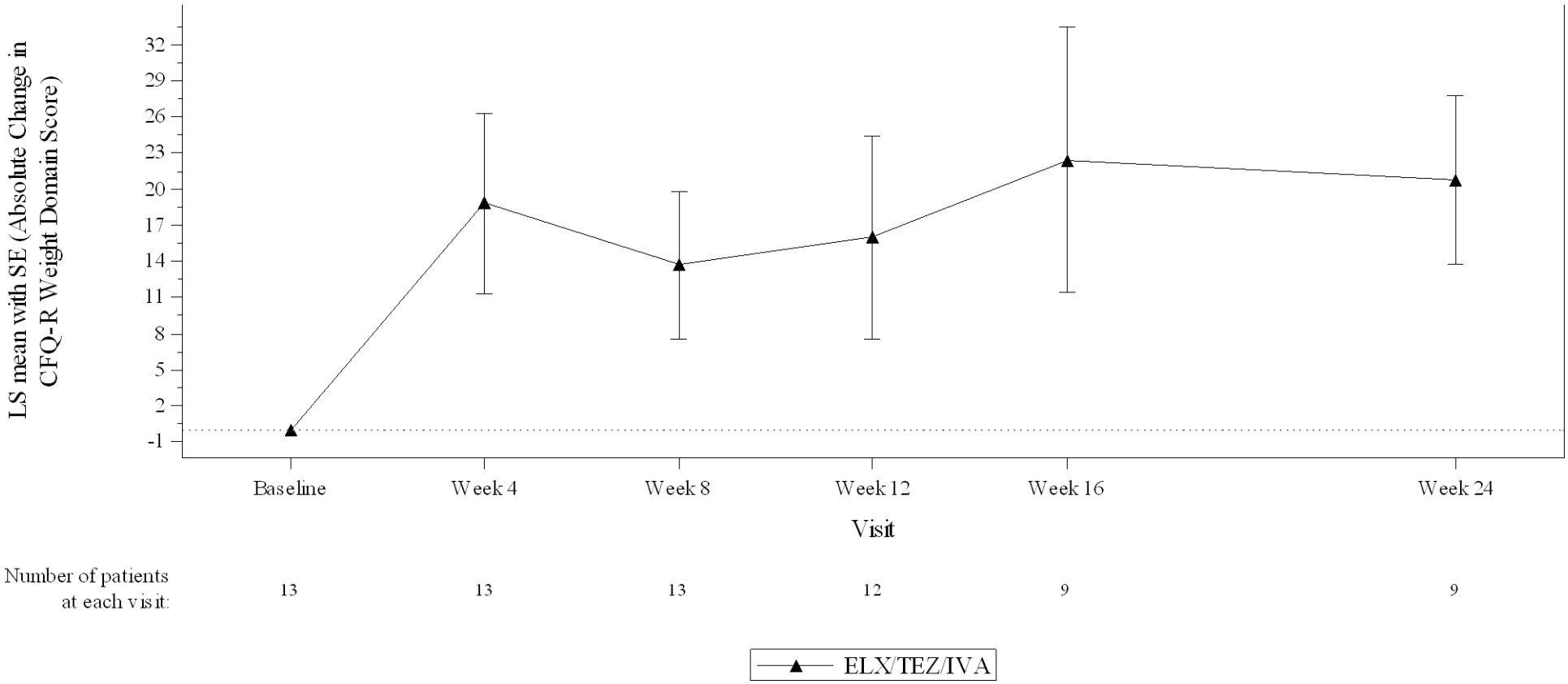
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Weight at Baseline <30kg



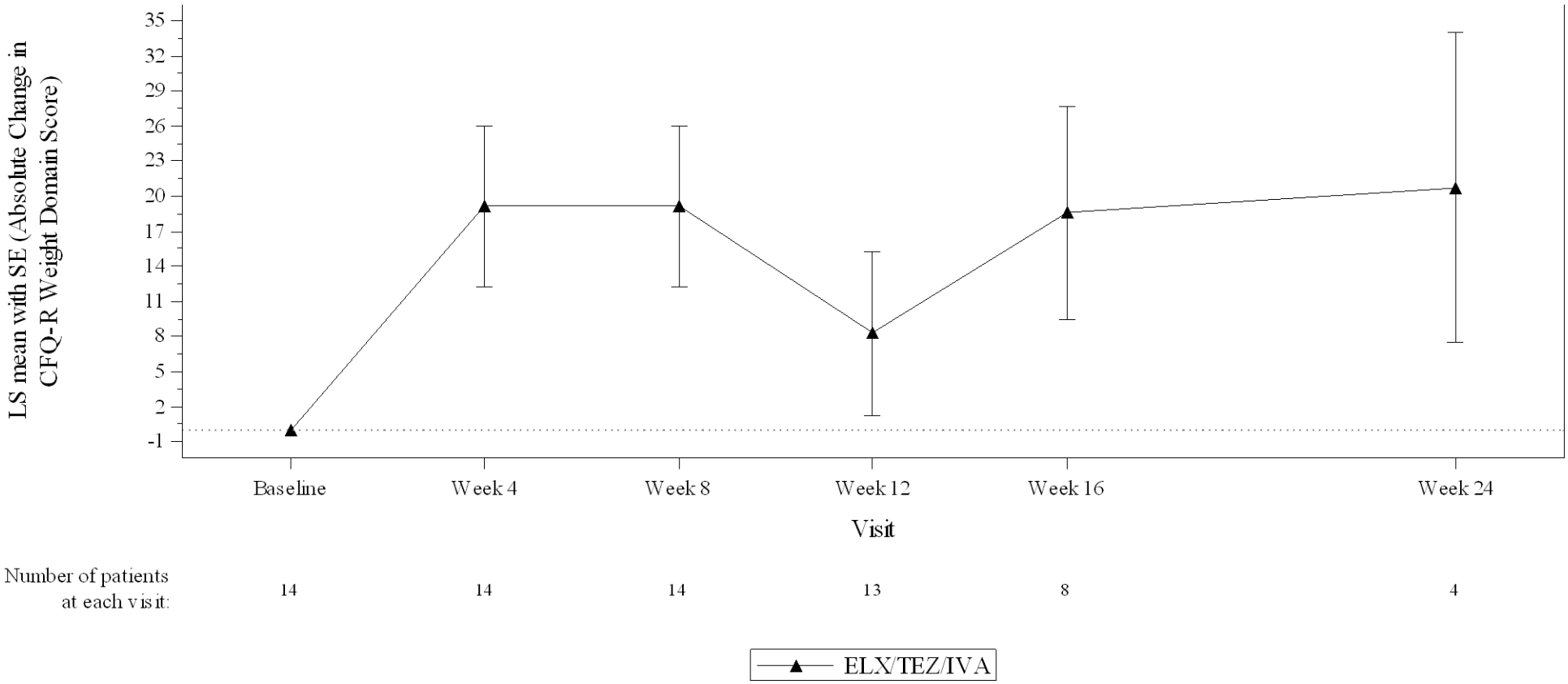
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Weight at Baseline ≥30kg



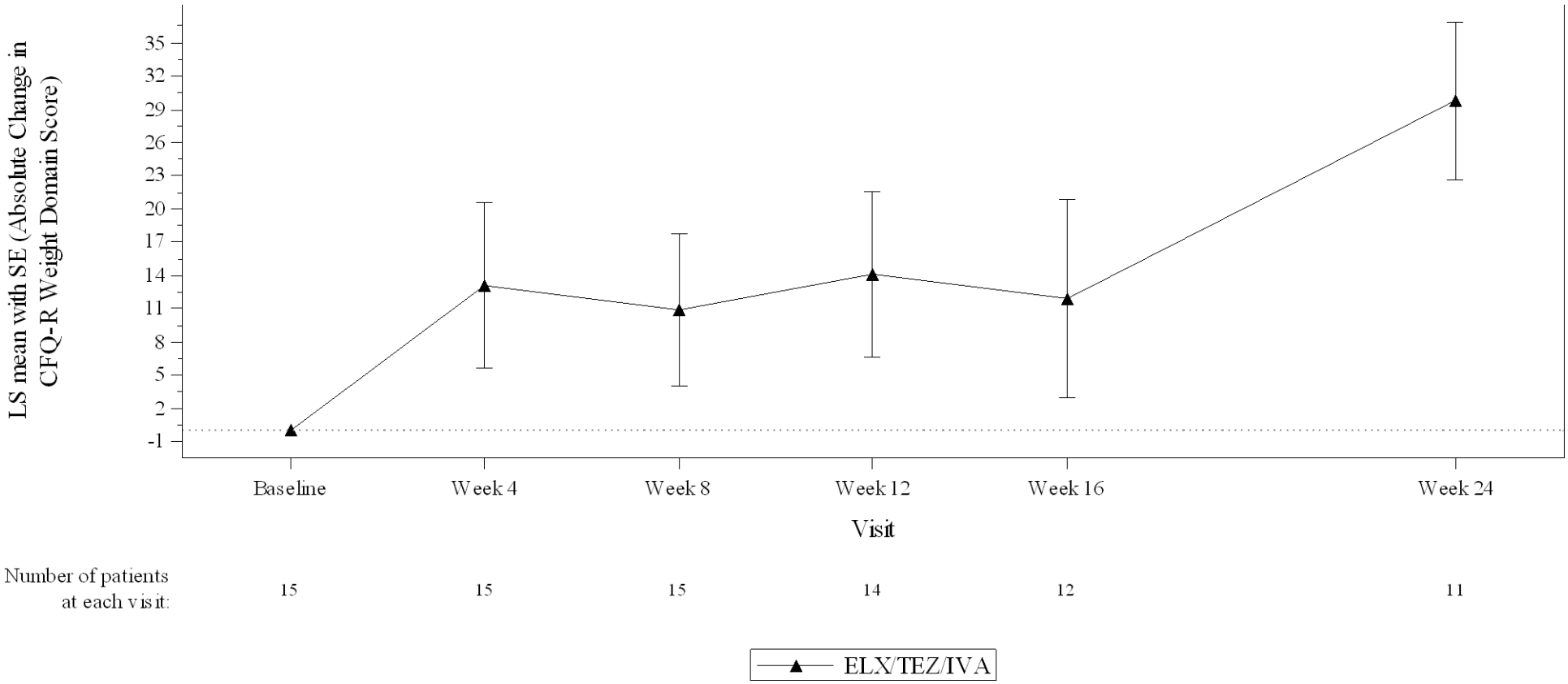
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes



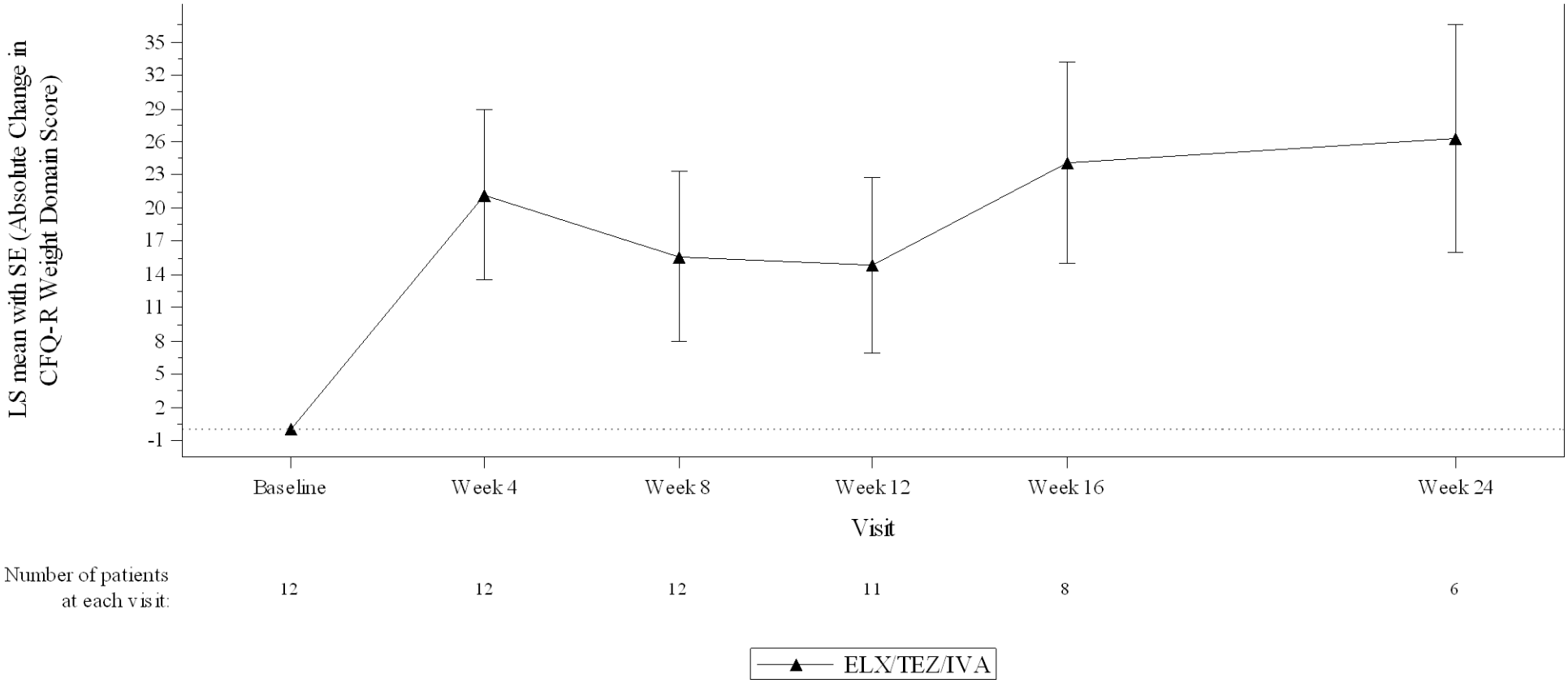
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No



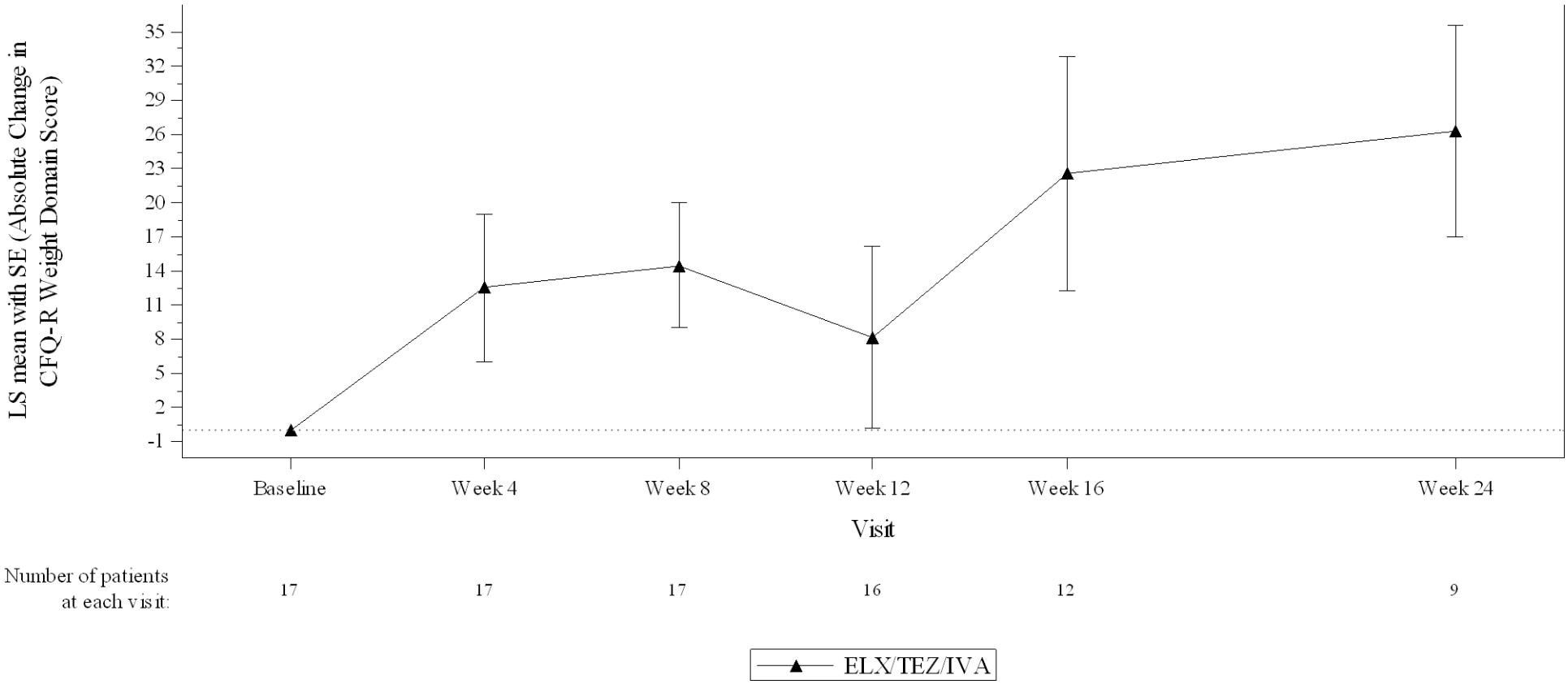
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Sex = Male



- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in 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 1.2.2.11.4
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/F - 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

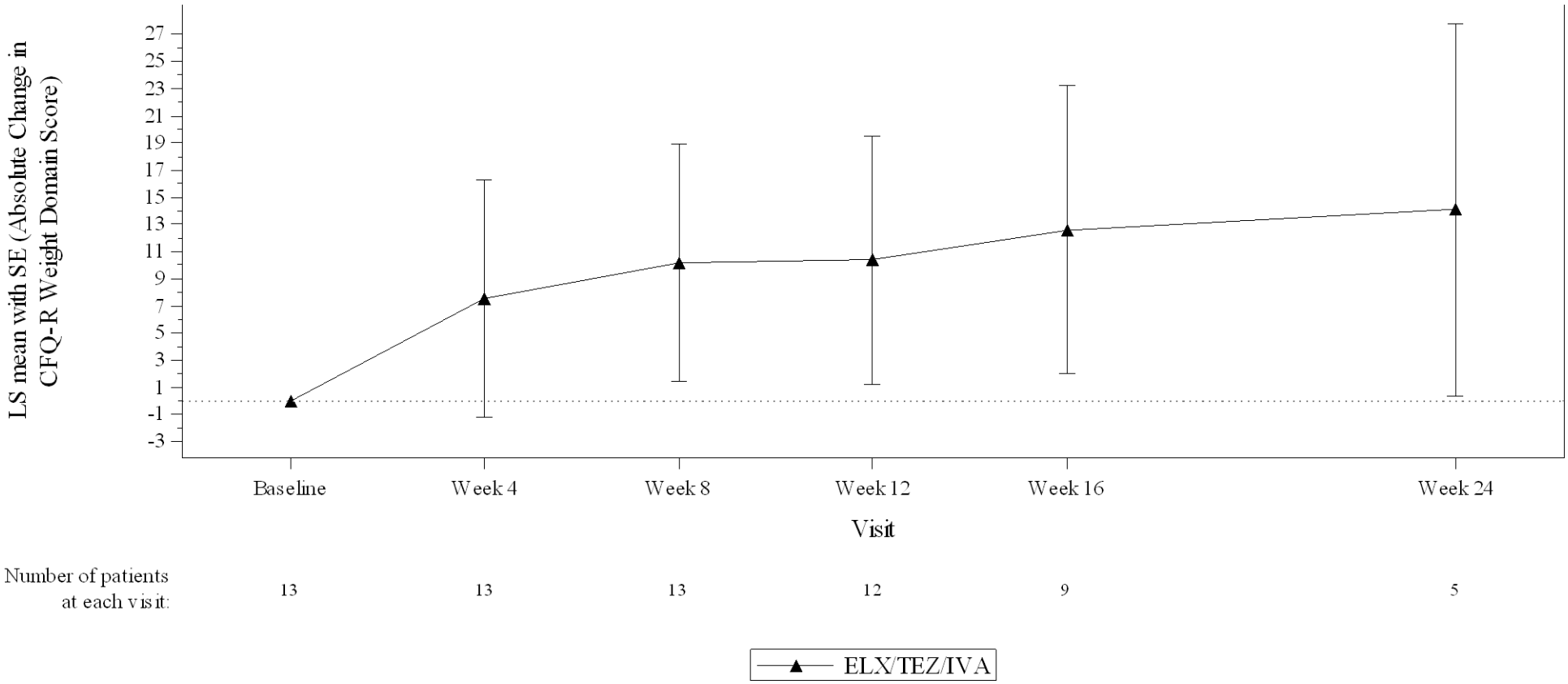
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

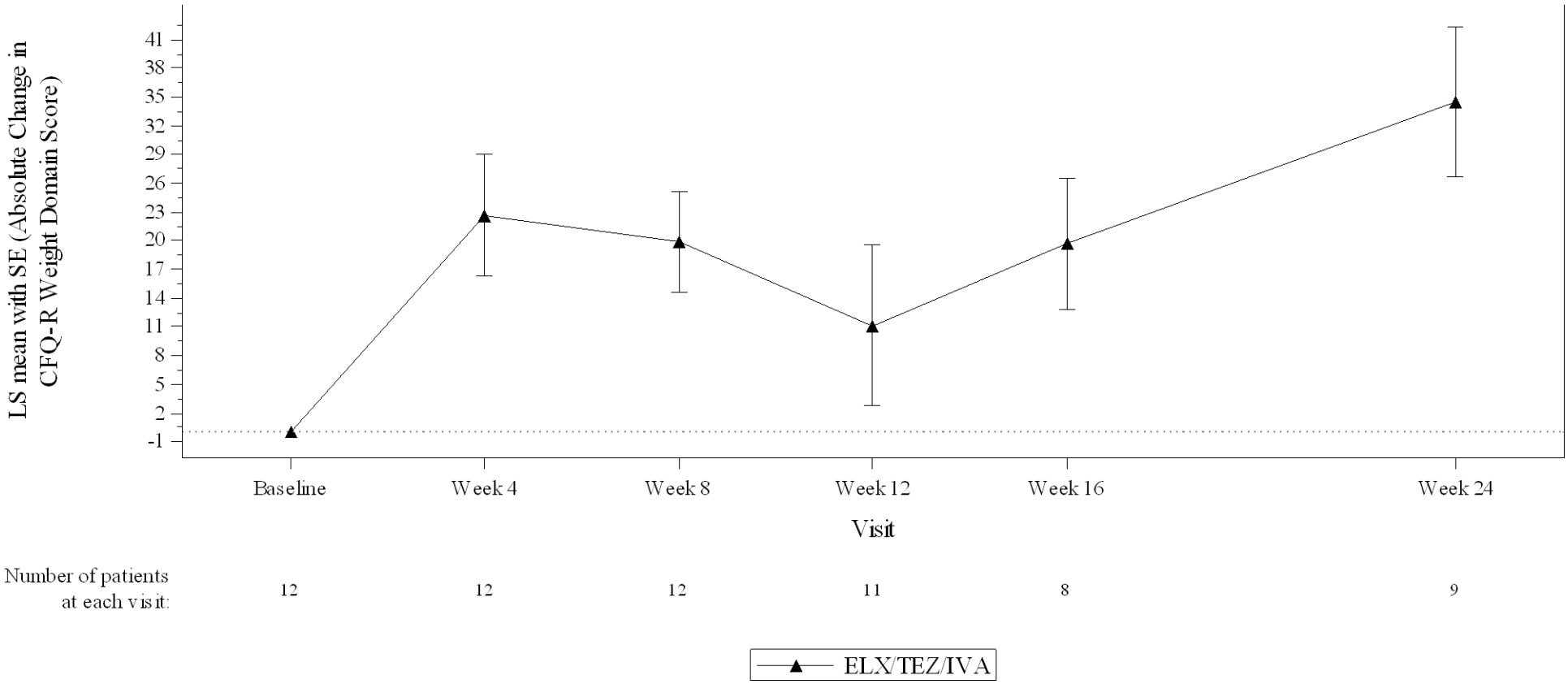
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
LCI2.5 at baseline <10



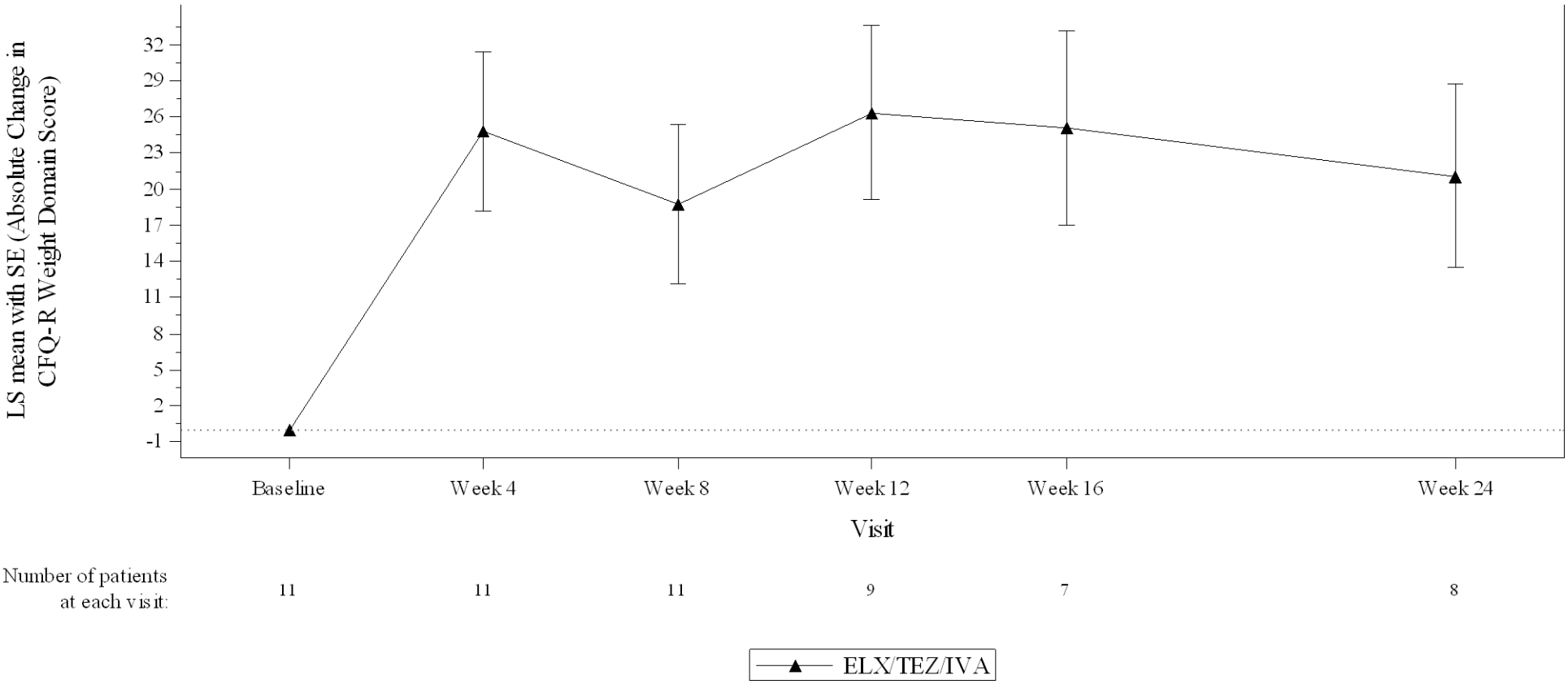
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
LCI2.5 at baseline ≥10



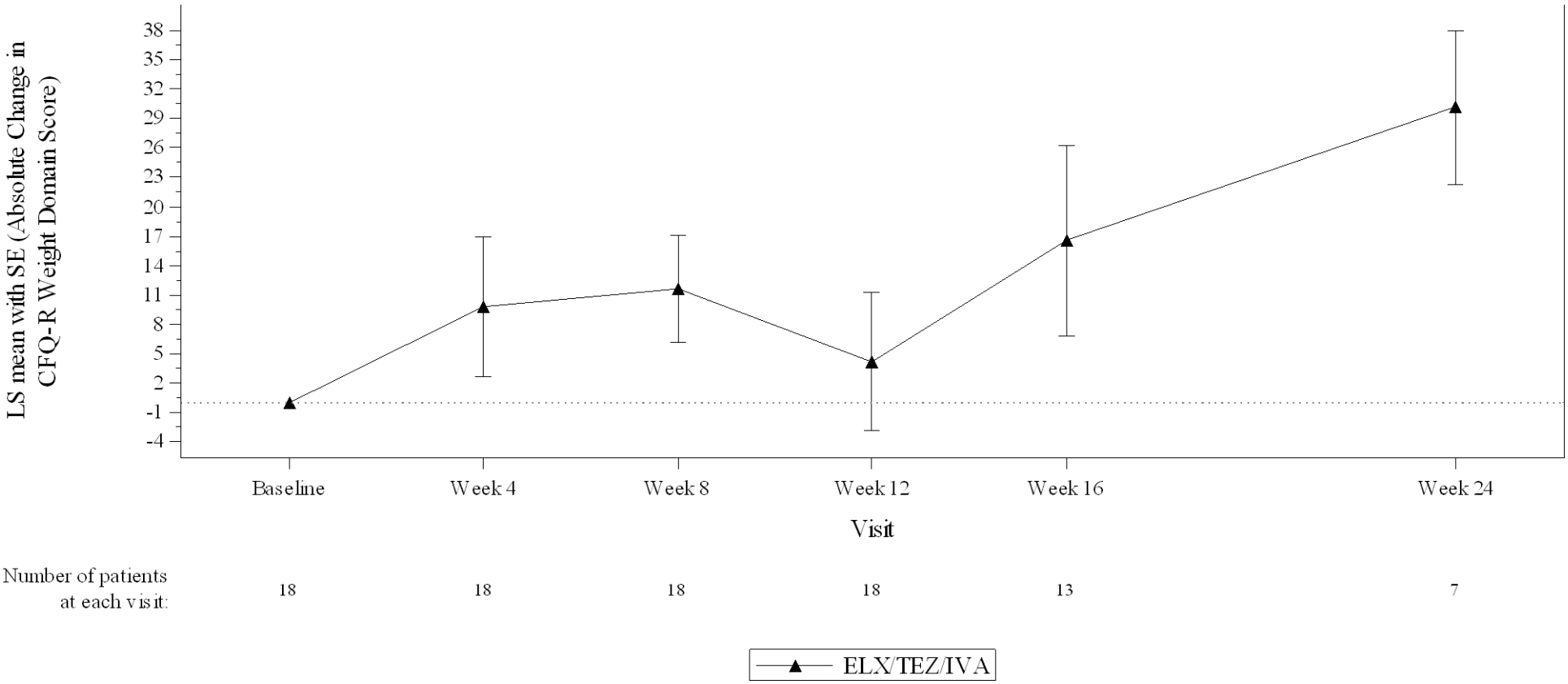
- Subgroup Criteria: subgroup analyses are performed only when the following conditions are fulfilled 1)at least 10 subjects in each subgroup (per factor), and 2)for dichotomous endpoints, at least 10 subjects with events occurred in at least one of subgroups (per factor).
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement before the first dose of study drug in Part B.
- 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 1.2.2.11.4
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/F - Part B
Full Analysis Set
Domain: Weight
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 Weight domain score as covariate.
- The analysis is based on clinic assessed data up to Week 24 in Part B.

Figure 1.2.2.11.4
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/F - 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <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 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥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 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.15.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <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 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥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 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.16.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring Hospitalization during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline ≤90%

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Percent predicted FEV_1 at baseline >90%

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline <30 kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Weight at baseline ≥30 kg

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = Yes

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug = No

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Male

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Sex = Female

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = North America

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Geographic region = Europe (including Australia)

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline <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 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
$LCI_{2.5}$ at baseline ≥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 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Positive

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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.

Figure 1.2.2.17.3
Kaplan-Meier Plot for Time-to-First Pulmonary Exacerbation Requiring IV Antibiotics during the PEx Analysis Period by Subgroups for F/F - Part B
Full Analysis Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening = Negative

Subgroup criteria are not met for this subgroup factor.

- Subgroup Criteria: 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 1.3.1.1
Summary of TEAEs by SOC and PT for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Subjects with any TEAEs	29 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (72.41)
Cough	15 (51.72)
Oropharyngeal pain	5 (17.24)
Rhinorrhoea	4 (13.79)
Nasal congestion	3 (10.34)
Infections and infestations	16 (55.17)
Viral upper respiratory tract infection	6 (20.69)
Influenza	3 (10.34)
Upper respiratory tract infection	3 (10.34)
Gastrointestinal disorders	14 (48.28)
Abdominal pain	6 (20.69)
Abdominal pain upper	3 (10.34)
Nervous system disorders	10 (34.48)
Headache	10 (34.48)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (34.48)
Rash	4 (13.79)
Investigations	9 (31.03)
Alanine aminotransferase increased	5 (17.24)

- 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 1.3.1.1
Summary of TEAEs by SOC and PT for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
General disorders and administration site conditions	8 (27.59)
Pyrexia	7 (24.14)
Ear and labyrinth disorders	4 (13.79)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (13.79)
Psychiatric disorders	4 (13.79)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (10.34)

- 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 1.3.1.1.1
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Subjects with any TEAEs	29 (100.00)
Grade 1	16 (55.17)
Grade 2	12 (41.38)
Grade 3	1 (3.45)
Grade 4	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (72.41)
Grade 1	20 (68.97)
Grade 2	1 (3.45)
Grade 3	0
Grade 4	0
Cough	15 (51.72)
Grade 1	15 (51.72)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Oropharyngeal pain	5 (17.24)
Grade 1	5 (17.24)
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 1.3.1.1.1
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Rhinorrhoea	4 (13.79)
Grade 1	4 (13.79)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Nasal congestion	3 (10.34)
Grade 1	3 (10.34)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Infections and infestations	16 (55.17)
Grade 1	11 (37.93)
Grade 2	5 (17.24)
Grade 3	0
Grade 4	0
Viral upper respiratory tract infection	6 (20.69)
Grade 1	5 (17.24)
Grade 2	1 (3.45)
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 1.3.1.1.1
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Influenza	3 (10.34)
Grade 1	1 (3.45)
Grade 2	2 (6.90)
Grade 3	0
Grade 4	0
Upper respiratory tract infection	3 (10.34)
Grade 1	2 (6.90)
Grade 2	1 (3.45)
Grade 3	0
Grade 4	0
Gastrointestinal disorders	14 (48.28)
Grade 1	10 (34.48)
Grade 2	3 (10.34)
Grade 3	1 (3.45)
Grade 4	0
Abdominal pain	6 (20.69)
Grade 1	4 (13.79)
Grade 2	2 (6.90)
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 1.3.1.1.1
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Abdominal pain upper	3 (10.34)
Grade 1	3 (10.34)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Nervous system disorders	10 (34.48)
Grade 1	7 (24.14)
Grade 2	3 (10.34)
Grade 3	0
Grade 4	0
Headache	10 (34.48)
Grade 1	7 (24.14)
Grade 2	3 (10.34)
Grade 3	0
Grade 4	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (34.48)
Grade 1	8 (27.59)
Grade 2	2 (6.90)
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 1.3.1.1.1
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Rash	4 (13.79)
Grade 1	2 (6.90)
Grade 2	2 (6.90)
Grade 3	0
Grade 4	0
Investigations	9 (31.03)
Grade 1	9 (31.03)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Alanine aminotransferase increased	5 (17.24)
Grade 1	5 (17.24)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
General disorders and administration site conditions	8 (27.59)
Grade 1	5 (17.24)
Grade 2	3 (10.34)
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 1.3.1.1.1
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Pyrexia	7 (24.14)
Grade 1	4 (13.79)
Grade 2	3 (10.34)
Grade 3	0
Grade 4	0
Ear and labyrinth disorders	4 (13.79)
Grade 1	4 (13.79)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Injury, poisoning and procedural complications	4 (13.79)
Grade 1	3 (10.34)
Grade 2	1 (3.45)
Grade 3	0
Grade 4	0
Psychiatric disorders	4 (13.79)
Grade 1	2 (6.90)
Grade 2	2 (6.90)
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 1.3.1.1.1
Summary of TEAEs by SOC and PT, and by Maximum Severity for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (10.34)
Grade 1	2 (6.90)
Grade 2	0
Grade 3	1 (3.45)
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 1.3.1.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Subjects with any Grade 3/4 TEAEs	1 (3.45)

- 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 1.3.1.3
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 29 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 1.3.1.4
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 29 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.
- 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 1.3.1.5
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events - Total and by Severity for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Elevated Transaminase Events	5 (17.24)
Subjects with non-severe events (Maximum Grade 1/2)	5 (17.24)
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.

Table 1.3.1.6
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events - Total and by Severity for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent Rash Events	8 (27.59)
Subjects with non-severe events (Maximum Grade 1/2)	8 (27.59)
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.

Table 1.3.1.7
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 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.

Table 1.3.1.8
Summary of Death for F/F - Part B
Safety Set

	ELX/TEZ/IVA N = 29 n (%)

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.

Table 1.3.2.1.1
Subgroup Factor Test for TEAEs by SOC and PT for F/F - 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%)	NA
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	NA
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	NA
Sex (Male vs. Female)	NA
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	NA
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	NA

- 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 1.3.2.1.1
Subgroup Factor Test for TEAEs by SOC and PT for F/F - 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%)	0.1437
Weight at baseline (<30 kg vs. ≥30 kg)	0.6243
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.0091
Sex (Male vs. Female)	0.1541
Geographic region (North America vs. Europe (including Australia))	-
$LCI_{2.5}$ at baseline (<10 vs. ≥10)	0.9104
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening (Positive vs. Negative)	0.9764

- 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 1.3.2.1.1
Subgroup Factor Test for TEAEs by SOC and PT for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.0159
Sex (Male vs. Female)	0.0155
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 1.3.2.1.1
Subgroup Factor Test for TEAEs by SOC and PT for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.1976
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)	0.1113

- 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 1.3.2.1.1
Subgroup Factor Test for TEAEs by SOC and PT for F/F - 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)	-
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug (Yes vs. No)	0.0402
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)	-

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - ≤90%

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 n (%)
Subjects with any TEAEs	12 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (58.33)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - >90%

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 n (%)
Subjects with any TEAEs	13 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (84.62)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 16 n (%)
Subjects with any TEAEs	16 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (68.75)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 n (%)
Subjects with any TEAEs	13 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (76.92)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - Yes

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 14 n (%)
Subjects with any TEAEs	14 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (50.00)
Cough	4 (28.57)
Infections and infestations	6 (42.86)
Gastrointestinal disorders	4 (28.57)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - No

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 15 n (%)
Subjects with any TEAEs	15 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (93.33)
Cough	11 (73.33)
Gastrointestinal disorders	10 (66.67)
Infections and infestations	10 (66.67)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex – Male

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 n (%)
Subjects with any TEAEs	12 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (58.33)
Cough	3 (25.00)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex – Female

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 17 n (%)
Subjects with any TEAEs	17 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (82.35)
Cough	12 (70.59)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region – North America

System Organ Class Preferred Term	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 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline - <10

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 n (%)
Subjects with any TEAEs	13 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (76.92)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – ≥10

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 n (%)
Subjects with any TEAEs	12 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (75.00)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 11 n (%)
Subjects with any TEAEs	11 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (72.73)
Infections and infestations	4 (36.36)

- 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 1.3.2.1.2
Summary of TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 18 n (%)
Subjects with any TEAEs	18 (100.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (72.22)
Infections and infestations	12 (66.67)

- 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 1.3.2.2.1
Subgroup Factor Test for Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term 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 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - ≤90%

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - >90%

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - Yes

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - No

System Organ Class Preferred Term	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 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex – Male

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex – Female

System Organ Class Preferred Term	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 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region – North America

System Organ Class Preferred Term	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 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – <10

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – ≥10

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 11 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 1.3.2.2.2
Summary of Grade 3/4 TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 18 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 1.3.2.3.1
Subgroup Factor Test for Serious TEAEs by SOC and PT for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term 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 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - ≤90%

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - >90%

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - Yes

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - No

System Organ Class Preferred Term	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 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex – Male

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex – Female

System Organ Class Preferred Term	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 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region – North America

System Organ Class Preferred Term	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 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – <10

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – ≥10

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 11 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 1.3.2.3.2
Summary of Serious TEAEs by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 18 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 1.3.2.4.1
Subgroup Factor Test for TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set

System Organ Class Preferred Term 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 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - ≤90%

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - >90%

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - Yes

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - No

System Organ Class Preferred Term	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 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex – Male

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Sex – Female

System Organ Class Preferred Term	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 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
Geographic region – North America

System Organ Class Preferred Term	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 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – <10

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
(Excluding Infective Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis)
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – ≥10

System Organ Class Preferred Term	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 11 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 1.3.2.4.2
Summary of TEAEs Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - 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 = 18 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 1.3.2.5.1
Subgroup Factor Test for AESI of Treatment-emergent Elevated Transaminase Events for F/F - 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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16 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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14 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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - No

	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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Sex - Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Sex - Female

	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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Geographic region – North America

	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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

	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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening – Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11 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).

Table 1.3.2.5.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Elevated Transaminase Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening – Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18 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).

Table 1.3.2.6.1
Subgroup Factor Test for AESI of Treatment-emergent Rash Events for F/F - 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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16 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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14 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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - No

	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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Sex - Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Sex - Female

	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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Geographic region – North America

	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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

	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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening – Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11 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).

Table 1.3.2.6.2
Summary of AESI: Treatment-emergent Rash Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening – Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18 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).

Table 1.3.2.7.1
Subgroup Factor Test for Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events for F/F - 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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16 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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14 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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - No

	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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Sex - Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Sex - Female

	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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Geographic region – North America

	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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

	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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening – Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11 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).

Table 1.3.2.7.2
Summary of Treatment-emergent Infective Pulmonary Exacerbation Events by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening – Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18 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).

Table 1.3.2.8.1
Subgroup Factor Test for Death for F/F - 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).

Table 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - ≤90%

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Percent predicted FEV_1 at baseline - >90%

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Weight at baseline - <30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 16 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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Weight at baseline - ≥30kg

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - Yes

	ELX/TEZ/IVA N = 14 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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Prior use of CFTR modulator during the 56 days before the first dose of study drug - No

	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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Sex - Male

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Sex - Female

	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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Geographic region – North America

	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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Geographic region - Europe (including Australia)

	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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – <10

	ELX/TEZ/IVA N = 13 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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
$LCI_{2.5}$ at baseline – ≥10

	ELX/TEZ/IVA N = 12 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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening – Positive

	ELX/TEZ/IVA N = 11 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 1.3.2.8.2
Summary of Death by Each Applicable Subgroup Factor for F/F - Part B
Safety Set
Colonization of Pseudomonas aeruginosa within 2 years prior to screening – Negative

	ELX/TEZ/IVA N = 18 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).