

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Indacaterol/Glycopyrroniumbromid
(Ultibro® Breezhaler® / Xoterna® Breezhaler®)
Novartis Pharma GmbH*

Modul 4 A

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	26
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	53
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	60
4.3.1.3.1.1 Endpunkt: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C).....	62
4.3.1.3.1.2 Endpunkt: Mortalität.....	66
4.3.1.3.1.3 Endpunkt: Exazerbationen.....	68
4.3.1.3.1.4 Endpunkt: Transition Dyspnoea Index (TDI).....	71
4.3.1.3.1.5 Endpunkt: COPD Assessment Test (CAT).....	74

4.3.1.3.1.6	Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse.....	77
4.3.1.3.1.7	Endpunkt: Krankenhausaufenthalte.....	80
4.3.1.3.1.8	Endpunkt: Spirometrie (supportiv).....	82
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	85
4.3.1.3.2.1	Endpunkt: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) – RCT	86
4.3.1.3.2.2	Endpunkt: Mortalität – RCT.....	96
4.3.1.3.2.3	Endpunkt: Exazerbationen – RCT.....	98
4.3.1.3.2.4	Endpunkt: Transition Dyspnoea Index (TDI) – RCT.....	110
4.3.1.3.2.5	Endpunkt: COPD Assessment Test (CAT) – RCT.....	119
4.3.1.3.2.6	Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	128
4.3.1.3.2.7	Endpunkt: Krankenhausaufenthalte – RCT.....	139
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	146
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	149
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	149
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	149
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	149
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	150
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	150
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	152
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	153
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	153
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	154
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	154
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	155
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	155
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	155
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	156
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	156
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	156
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	157
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	157
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	158
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	158
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	158
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	161
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	161
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	162
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	162

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	162
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	163
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	163
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	164
4.7	Referenzliste.....	165
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		168
	Thema: Randomisierte Studien zu Indacaterol + COPD.....	169
	Thema: Randomisierte Studien zu Glycopyrronium + COPD	172
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		177
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		178
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		179
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		180
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		181
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		192
Anhang 4-H : Analysen zur Bewertung des Zusatznutzens		223
	Zusatzauswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten.....	223
	Ad-hoc Analysen	224

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Intervention und Vergleichstherapie.....	15
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen	18
Tabelle 4-3: Intervention und Vergleichstherapie.....	22
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	24
Tabelle 4-5: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	31
Tabelle 4-6: Studienausschlüsse aufgrund moderater oder schwerer Exazerbationen	35
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-14: Patienten mit 0, 1, 2, 3 und mehr moderaten/schweren Exazerbationen im Vorjahr nach ICS-Gebrauch und COPD-Schweregrad.....	56
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-C	62
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt SGRQ-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität	66
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Exazerbationen	68

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt TDI	71
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt TDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt CAT	74
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt CAT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	77
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt Krankenhausaufenthalte	80
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankenhausaufenthalte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt Spirometrie	82
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Spirometrie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Spirometrie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-C	86
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt SGRQ-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht.....	88
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter	89
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stadium * ICS-Gebrauch)	91
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe	93

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch.....	94
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität	96
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Exazerbationen	98
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht	100
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter	102
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stufe * ICS-Gebrauch).....	104
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe.....	106
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch.....	108
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt TDI	110
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt TDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht.....	111
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter	113
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stufe * ICS-Gebrauch)	114
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe	116
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch.....	117
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt CAT	119
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt CAT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht.....	120
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter	122
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stufe * ICS-Gebrauch)	123

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe	125
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch.....	126
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	128
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht	130
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter.....	132
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stufe * ICS-Gebrauch)	134
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe	136
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch.....	137
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Krankenhausaufenthalte	139
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankenhausaufenthalte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht	140
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter.....	141
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stufe * ICS-Gebrauch)	142
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe	143
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch.....	144
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen	148
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	150
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	150
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	151
Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	152

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	154
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	154
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	155
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	156
Tabelle 4-95: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte	160
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	161
Tabelle 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	162
Tabelle 4-98 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	179
Tabelle 4-99 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel	180
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QVA149ADE01 (QUANTIFY)	182
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QVA149ADE01 (QUANTIFY)	192

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Bestandteil Indacaterol des zu bewertenden Arzneimittels.....	51
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Bestandteil Glycopyrronium des zu bewertenden Arzneimittels.....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATS	American Thoracic Society
ANCOVA	Kovarianzanalyse [analysis of co-variance]
BDI	Dyspnoe Baseline-Index [Baseline Dyspnea Index]
BTPS	Body Temperature and Pressure, Saturated
CAT	COPD Assessment Test
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [chronic obstructive pulmonary disease]
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
ERS	European Respiratory Society
FAS	Full Analysis Set
FEV ₁	Exspiratorische Einsekundenkapazität [Forced Expiratory Volume in 1 Second]
FVC	Forcierte Vitalkapazität [Forced Vital Capacity]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhalative Kortikosteroide [inhaled corticosteroids]
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum [long-acting beta-2-agonist]
LAMA	Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist [long-acting muscarinic receptor antagonist]
LTOT	Langzeit Sauerstofftherapie [long-term oxygen therapy]
MCID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied [minimal clinically important difference]
MTC	Mixed Treatment Comparison
NIV	Nicht-invasive Beatmung [noninvasive ventilation]
NVA237	Glycopyrronium [Seebri® Breezhaler®]
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QAB / QAB149	Indacaterol [Onbrez® Breezhaler®]
QVA / QVA149	Indacaterol und Glycopyrroniumbromid [Ultibro® Breezhaler®]
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie [Randomized Controlled Trial]
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung [standard deviation]
SE	Standardfehler [standard error]
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ-C	St. George's Respiratory Questionnaire (Kurzform)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Dyspnoe Veränderungsindex [Transition Dyspnea Index]
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Ultibro®, Ultibro® Breezhaler®, QVA und QVA149 synonym verwendet.

Ultibro® Breezhaler® ist ein Kombinationspräparat aus Indacaterol 110 µg und Glycopyrronium 50 µg; die abgegebene Dosis, d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird, beträgt 85 µg bzw. 43 µg. Es ist für die 1x tgl. Applikation vorgesehen.

Alle Aussagen/Ergebnisse beziehen sich gleichermaßen auch auf die Dublette Xoterna® Breezhaler®.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Ultibro® Breezhaler® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium + Formoterol dargelegt.

Der medizinische Nutzen der einmal täglichen Gabe von Ultibro® Breezhaler® zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie mit dem Ziel der Symptommelinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD wurde in großen placebokontrollierten Studien und der Zulassung bestätigt. Weitergehend wurde die Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit der Fixkombination zu den Einzelsubstanzen in drei Studien detailliert analysiert und bestätigt.

Die Patientenpopulation ist wie folgt definiert:

- Erwachsene Patienten mit COPD
Dies entspricht der gemäß Zulassung zur Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® in Frage kommenden Patientenpopulation (1).
- Patienten mit COPD der Stufe II (mittelgradig), III (schwer) und IV (sehr schwer)

Während eine Zulassung für COPD der Stufen I bis IV besteht, entspricht dies der gemäß NVL zur Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® in Frage kommenden Patientenpopulation (2).

Vom G-BA wurde für das Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe auch Tabelle 4-1) und in den Beratungsgesprächen vom 07. November 2011 und 29. Mai 2013 bestätigt:

„Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Stufe IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (NVL). Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen. Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzliche inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden.“

Tabelle 4-1: Intervention und Vergleichstherapie

COPD	Intervention	Durch den G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie	Für das Dossier gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie
Stufe II	Ultibro® Breezhaler®	Formoterol, Salmeterol und/oder Tiotropium	Tiotropium + Formoterol
Stufe III ≤ 2 Exazerbationen im Vorjahr	Ultibro® Breezhaler®	Formoterol, Salmeterol und/oder Tiotropium	Tiotropium + Formoterol
> 2 Exazerbationen im Vorjahr ^a	Ultibro® Breezhaler® + ICS	Formoterol, Salmeterol und/oder Tiotropium + ICS	Tiotropium + Formoterol + ICS
Stufe IV ≤ 2 Exazerbationen im Vorjahr	Ultibro® Breezhaler®	Formoterol, Salmeterol und/oder Tiotropium	Tiotropium + Formoterol
> 2 Exazerbationen im Vorjahr ^a	Ultibro® Breezhaler® + ICS	Formoterol, Salmeterol und/oder Tiotropium + ICS	Tiotropium + Formoterol + ICS
a: Die Anzahl der Exazerbationen bezieht sich auf das Jahr vor Therapiebeginn mit ICS			

Datenquellen

Zur Bewertung der Fragestellung wurde eine direkt vergleichende Studie des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Eine bibliografische Literaturrecherche wurde durchgeführt, ergab aber für das zu bewertende Arzneimittel keine weiteren Studien im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tiotropium + Formoterol). Eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.who.int/ictrp) ergab ebenso keine weiteren relevanten Studien für den gewählten Vergleich.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sollten nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT: Evidenzstufe 1b) und Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) eingeschlossen werden. Für Studien Dritter musste ein Studienbericht oder eine Volltext-Publikation vorliegen.

Die für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung heranzuziehenden Studien mussten hinsichtlich Indikation und Patientenpopulation für die gemäß Zulassung in Frage kommenden Patienten aussagekräftig sein. Es waren daher nur Studien relevant, die Patienten mit COPD eingeschlossen haben.

Für die Bewertung waren Studien, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt untersuchen (Morbidität, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität), relevant.

Studien, die ausschließlich Surrogatparameter als Endpunkte aufführen, waren für die Bewertung nicht relevant.

Es wurden nur Studien gegen die relevante Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium + Formoterol eingeschlossen.

Es wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer ≥ 12 Wochen in die Analyse eingeschlossen. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt, wird eine kürzere Studiendauer als nicht aussagekräftig angesehen.

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-G zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik des RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Items wurden soweit möglich den Studienberichten und Studienprotokollen entnommen (siehe Anhang 4-F).

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im direkten Vergleich wurde ausschließlich ein RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population (COPD entsprechend der Zulassung), Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial zeigen sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und deren Endpunkte.

Die Studie erhob patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Mortalität und Morbidität. Die Studiendauer des RCT beträgt 26 Wochen.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen RCT ist als hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Die verwendeten Endpunkte sind außerdem, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert wird, patientenrelevant.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie QUANTIFY) stellen sich wie folgt dar:

Bei statistisch signifikant stärkerer Erhöhung der Einsekundenkapazität (FEV₁) war Ultibro® Breezhaler® der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol in folgendem Endpunkt überlegen:

- TDI Focal Score Responder-Rate:
Mit dem Fragebogen TDI wird die Atemnot der Patienten gemessen. Die Atemnot ist ein Hauptsymptom der COPD und stellt für den Patienten eine große Belastung dar. Der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung ihrer Atemnot (entspricht einer Zunahme der TDI-Gesamtsumme um mindestens 1 Punkt) unter Ultibro® Breezhaler® war **signifikant höher** als unter Tiotropium + Formoterol: 49,57 % vs. 42,44 %; OR: 1,33 (95 %-KI: [1,03; 1,73]); p = 0,032.

Ein statistischer Trend zur Überlegenheit von Ultibro® Breezhaler® gegenüber der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol zeigte sich in folgenden Endpunkten:

- TDI Focal Score Gesamtsumme:
Hinsichtlich der TDI-Gesamtsumme fand sich eine stärkere Verbesserung der Atemnot bei den mit Ultibro® Breezhaler® behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten mit Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol: Veränderung zur Baseline: 1,13 vs. 0,75 Punkte; Differenz: 0,38 (95 %-KI: [-0,06; 0,82]); p = 0,087.
- CAT-Responder-Rate:
Mit dem Fragebogen CAT wird die Beeinträchtigung des Alltags der COPD-Patienten aufgrund ihrer Erkrankung gemessen.
Unter Ultibro® Breezhaler® erreichten mehr Patienten als unter der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol das Kriterium einer klinisch relevanten Verbesserung (definiert als Reduktion im CAT um mindestens 2 Punkte): 40,72 % vs. 34,93 %; OR: 1,28 (95 %-KI: [0,98; 1,67]); p = 0,069.

In allen weiteren Endpunkten zur Wirksamkeit und Lebensqualität (CAT-Gesamtsumme, Anzahl und Ausmaß der Exazerbationen, SGRQ-C) war Ultibro® Breezhaler® der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol numerisch überlegen.

Als Kriterium für die Responder-Analyse wurde jeweils der klinisch relevante Unterschied (MCID) angesetzt. Dieses Vorgehen entspricht den Methoden des IQWiG (3) und wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert (4).

Die Atemnot der COPD-Patienten stellt eine besondere Einschränkung der Patienten dar. Die dadurch ausgelösten Erstickungsängste tragen maßgeblich zur Vermeidung von Anstrengung und somit zu einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei. In der Folge wird die Lebensqualität reduziert. Die krankheitsbedingte Beeinträchtigung des Alltags führt zusätzlich zu einer weiteren Reduktion der Lebensqualität. Die Patienten geraten in einen Teufelskreis aus Inaktivität und körperlicher Dekonditionierung, welcher zu Schwäche, Depression, pulmonaler Kachexie und erhöhter Infektanfälligkeit führen kann.

Exazerbationen aggravieren den Krankheitsverlauf und letztendlich kann dies zu einer erhöhten Mortalität führen. Ultibro® Breezhaler® wirkt mit seinem Wirksamkeitsprofil dieser „Abwärtsspirale“ (5, 6) entgegen: Vor allem die Verbesserung der Atemnot und Stabilisierung der Belastbarkeit im Alltag und damit Beibehaltung der Lebensqualität werden in diesem Ausmaß mit den vorhandenen Standardtherapien nicht erreicht. Ultibro® Breezhaler® trägt somit essenziell zum Wohlbefinden der Patienten bei.

Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte (Unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthalte) sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Ultibro® Breezhaler® und der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol nachweisbar.

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen eindeutigen Beleg für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten. In der Gruppe der Patienten ohne ICS zeigte sich ein stärker ausgeprägter Effekt zugunsten von Ultibro® Breezhaler® bezüglich Lebensqualität (SGRQ-C), Dyspnoe (TDI) und Beeinträchtigung des Alltags (CAT). Im TDI und im CAT erreichte dieser Unterschied statistische Signifikanz. In der Gruppe der Patienten, die zusätzlich ICS einnahmen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ultibro® Breezhaler® und der Vergleichstherapie aus Tiotropium + Formoterol.

Zusätzlich traten bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) unter Ultibro® Breezhaler® signifikant weniger Exazerbationen auf als bei Patienten unter Tiotropium + Formoterol.

Die Subgruppenanalysen, die einen Hinweis oder Beleg für Interaktion ergaben, sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

Subgruppen	Interaktionstest	Gruppe 1	Gruppe 2
Geschlecht		männlich	weiblich
TDI-Responder	Hinweis	+	=
CAT-Gesamtsumme	Hinweis	=	(+)
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	Hinweis	=	=
Alter		< 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	Hinweis	=	+
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	Hinweis	=	+
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	Beleg	=	+
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	Beleg	=	+

Subgruppen		Interaktionstest	Gruppe 1		Gruppe 2	
Krankheitsschwere			Stufe ≤ II		Stufe ≥ III	
			ICS	Ohne ICS	ICS	Ohne ICS
CAT-Gesamtsumme		Hinweis	=	=	=	+
CAT-Responder		Beleg	=	=	(+)	+
COPD Schweregrad			Stufe ≤ II		Stufe ≥ III	
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)		Hinweis	=		=	
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)		Hinweis	(-)		=	
ICS-Gebrauch			ICS		Ohne ICS	
TDI Gesamtsumme		Hinweis	=		+	
CAT-Gesamtsumme		Beleg	=		+	
CAT-Responder		Beleg	=		+	
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache		Hinweis	=		=	
+	Ultibro® Breezhaler® signifikant besser (p < 0,05)					
(+)	Ultibro® Breezhaler® tendenziell besser (0,05 < p < 0,1)					
=	kein Unterschied zwischen den Behandlungen (p > 0,1)					
(-)	Ultibro® Breezhaler® tendenziell schlechter (0,05 < p < 0,1)					
-	Ultibro® Breezhaler® signifikant schlechter (p < 0,05)					

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ultibro® Breezhaler® mit der gewählten Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium + Formoterol nur eine Studie zur Verfügung stand.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wurde das Kombinationspräparat Ultibro® Breezhaler® (LAMA-LABA Kombination aus Glycopyrroniumbromid + Indacaterol) mit einer Kombinationstherapie der gleichen Wirkstoffklassen bestehend aus Tiotropium + Formoterol verglichen.

Aus der untersuchten Studie ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit COPD der Stufe II und III.

Gemäß G-BA Verfahrensordnung liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (...) erreicht wird, insbesondere eine

Abschwächung schwerwiegender Symptome, (...) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“.

In der Studie QUANTIFY (Evidenzstufe 1b) zeigte sich Ultibro® Breezhaler® der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol hinsichtlich der Linderung der Dyspnoe (gemessen anhand des TDI Focal Score) überlegen. Ein Trend zur Überlegenheit zeigte sich hinsichtlich der COPD-bedingten Einschränkungen des Alltags (gemessen anhand des Fragebogens CAT).

Für Patienten mit COPD der Stufe IV ist der Zusatznutzen **nicht quantifizierbar**:

Die Daten der QUANTIFY-Studie belegen, dass Ultibro® Breezhaler® die Atemnot der Patienten in klinisch relevantem Ausmaß und zudem signifikant stärker lindert als die Vergleichstherapie aus Tiotropium + Formoterol. Da die Atemnot der Patienten mit COPD der Stufe IV zunimmt (7), ist davon auszugehen, dass auch diese Patienten von einer Therapie mit dem Ultibro® Breezhaler® maßgeblich profitieren. Das Ausmaß des Therapieerfolgs bei Patienten mit COPD der Stufe IV kann mit den vorhandenen Daten zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht quantifiziert werden; deswegen wird für Patienten mit dieser Schweregradstufe ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen angenommen.

Für Patienten mit COPD der Stufe I wurde keine Nutzenbewertung durchgeführt. Vom G-BA wurde für diese Patientengruppe keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben. Zudem ist Ultibro® Breezhaler® für die Erhaltungstherapie zugelassen, die gemäß NVL bei Patienten der Stufe I nicht vorgesehen ist..

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

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.

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Ultibro® Breezhaler® (Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg; die abgegebene Dosis, d.h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird, beträgt 85 µg bzw. 43 µg) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium + Formoterol dargelegt.

Der medizinische Nutzen der einmal täglichen Gabe von Ultibro® Breezhaler® zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie mit dem Ziel der Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD wurde in großen placebokontrollierten Studien und der Zulassung bestätigt. Die Bioäquivalenz der Fixkombination zu den Einzelsubstanzen wurde in drei Studien zur Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit bestätigt.

Patientenpopulation:

- Erwachsene Patienten mit COPD
Dies entspricht der gemäß Zulassung zur Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® in Frage kommenden Patientenpopulation (1).
- Patienten mit COPD der Stufe II (mittelgradig), III (schwer) und IV (sehr schwer)

Während eine Zulassung für COPD der Stufen I bis IV besteht, entspricht dies der gemäß NVL zur Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® in Frage kommenden Patientenpopulation (2).

Intervention und Vergleichstherapie:

Vom G-BA wurde für das geplante Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und in den Beratungsgesprächen vom 07. November 2011 und 29. Mai 2013 bestätigt:

„Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Stufe IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (NVL). Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen. Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzliche inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.“

Tabelle 4-3: Intervention und Vergleichstherapie

COPD	Intervention	Durch den G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie	Für das Dossier gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie
Stufe II	Ultibro® Breezhaler®	Formoterol, Salmeterol und/oder Tiotropium	Tiotropium + Formoterol
Stufe III ≤ 2 Exazerbationen im Vorjahr	Ultibro® Breezhaler®	Formoterol, Salmeterol und/oder Tiotropium	Tiotropium + Formoterol
> 2 Exazerbationen im Vorjahr ^a	Ultibro® Breezhaler® + ICS	Formoterol, Salmeterol und/oder Tiotropium + ICS	Tiotropium + Formoterol + ICS
Stufe IV ≤ 2 Exazerbationen im Vorjahr	Ultibro® Breezhaler®	Formoterol, Salmeterol und/oder Tiotropium	Tiotropium + Formoterol
> 2 Exazerbationen im Vorjahr ^a	Ultibro® Breezhaler® + ICS	Formoterol, Salmeterol und/oder Tiotropium + ICS	Tiotropium + Formoterol + ICS
a: Die Anzahl der Exazerbationen bezieht sich auf das Jahr vor Therapiebeginn mit ICS			

Endpunkte:

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind als patientenrelevant zu betrachten:

Endpunkt	Im Rahmen dieses Dossiers dargestellt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C)	Ja
Mortalität	
• COPD-bedingte Todesfälle	Ja
• Todesfälle insgesamt	Ja
Morbidität	
• Exazerbationen	Ja
• Transitional Dyspnoea Index (TDI)	Ja
• CAT	Ja
• Unerwünschte Ereignisse	Ja
• Krankenhausaufenthalte	Ja
• Körperliche Belastbarkeit	Nein
Behandlungszufriedenheit	Nein
Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	Nein

COPD-bedingte Todesfälle traten in der für den Vergleich herangezogenen Studie (QVA149ADE01) nicht auf. Dieser Endpunkt konnte daher nicht weitergehend untersucht und dargestellt werden.

Daten zur körperlichen Belastbarkeit, Behandlungszufriedenheit sowie zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand für den Patienten wurden im Rahmen der für den Vergleich relevanten Studie nicht erhoben.

Zusätzlich werden für die Gesamtpopulation die Ergebnisse der spirometrischen Untersuchung (FEV₁, FVC) dargestellt. Hierbei handelt es sich um einen Surrogatparameter, der lediglich der Unterstützung der Interpretation der patientenrelevanten Endpunkte dienen soll und laut IQWiG/G-BA nicht als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Studientypen:

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).

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.

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.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (die gemäß Zulassung zur Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® in Frage kommende Patientenpopulation)	Pädiatrische Patienten (Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit fehlen), Patienten mit Asthma, Patienten mit anderer Erkrankung als COPD bzw. Patienten, die gemäß Zulassung nicht für die Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® in Frage kommen
Intervention	Ultibro® Breezhaler® mit/ohne ICS	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol mit/ohne ICS	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: - SGRQ-C Mortalität: - COPD-bedingte Todesfälle - Todesfälle insgesamt Morbidity: - Exazerbationen - TDI - CAT - Unerwünschte Ereignisse - Krankenhausaufenthalte Supportiv: Spirometrie (FEV ₁ , FVC)	Studien ohne einen der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	Andere Studientypen
Studiendauer	12 Wochen und länger	Studien mit kürzerer Behandlungsdauer
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, Registereintrag mit Ergebnissen	Ausschließlich andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the editor)

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bibliografische Suchen wurden durchgeführt, um relevante Studien für den Vergleich von Ultibro® Breezhaler® gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie zu identifizieren. Durchsuchte Datenbanken waren: EMBASE, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Die Cochrane Database of Systematic Reviews wurde ab 2005 durchsucht, das entspricht aufgrund der regelmäßigen Aktualisierung der vorhandenen Reviews einer vollständigen Suche. Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich Juli 2013 vollständig durchsucht.

Für den direkten Vergleich wurden getrennte bibliografische Recherchen nach RCT mit den Einzelsubstanzen Indacaterol und Glycopyrronium im Indikationsgebiet COPD durchgeführt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

In den öffentlichen Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) wurde nach klinischen Studien mit Indacaterol + Glycopyrronium (als Einzelsubstanzen) bzw. QVA149 analog zur bibliografischen Recherche gesucht. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der selektierten RCT wurde folgendermaßen beurteilt: Zunächst wurde für die Bewertung der Studien das Verzerrungspotenzial anhand der endpunktübergreifenden Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Weiterhin wurden die endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-G zu entnehmen.

Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den zu beschreibenden Punkten wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. den relevanten Publikationen der eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung findet sich in Anhang 4-F.

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.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika:

Die im Folgenden beschriebenen Studienergebnisse wurden an erwachsenen Patienten mit der Diagnose COPD erhoben. Dieses Studienkollektiv ist als geeignet für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ultibro® Breezhaler® zu sehen, da es der Patientengruppe, die für die Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® in Frage kommt, entspricht. Gemäß Zulassung sind keine Subpopulationen definiert.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie schloss erwachsene Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD ein (COPD NVL Stufe II oder III; $FEV_1 \geq 30\%$ und $< 80\%$ vom Soll).

Patienten mit sehr schwerer COPD (Stufe IV) standen somit für Bewertung des Zusatznutzens nicht zur Verfügung. Die Morbidität von Patienten mit COPD der Stufe IV ist häufig so ausgeprägt, dass ein Einschluss in klinische Studien nicht möglich ist. Zudem sind bei Patienten mit COPD des Schweregrads IV andere therapeutische Einflüsse, wie z.B. Langzeitsauerstofftherapie (LTOT), nicht-invasive Beatmung (NIV) und Pharmaka wie Roflumilast zu berücksichtigen. Aus diesem Grunde werden diese Patienten üblicherweise nicht in Studien aufgenommen.

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie werden folgende Baseline-Patientencharakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Body Mass Index (BMI)
- COPD-Erkrankungsdauer
- Raucherstatus (Raucher / Ex-Raucher)
- ICS-Gebrauch (ja / nein)
- Schweregrad (gemäß GOLD) (8)

Endpunkte:

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (3) ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft. Im Speziellen sind gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Morbidität patientenrelevante Zielgrößen. Der Aufwand, den die Behandlung oder die Erkrankung an sich für den Patienten mit sich bringt, oder die Behandlungszufriedenheit können berücksichtigt werden.

Nach nationalen (2) und internationalen (8) Leitlinien soll sich die Behandlung der COPD auf die Linderung der Beschwerden (durch Linderung der COPD-Symptome, Steigerung der körperlichen Belastbarkeit, Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität), die Vermeidung zukünftiger Risiken (durch Vorbeugen und Behandeln von Exazerbationen und Komplikationen), sowie die Verringerung der Mortalität konzentrieren. Auch gemäß einer Publikation von Pauwels ist eine symptomorientierte Therapie angezeigt, die zum Ziel hat, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, die Symptome zu lindern, die körperliche Belastbarkeit und den Gesundheitszustand zu verbessern, Komplikationen und Exazerbationen zu verhindern und die Mortalität zu reduzieren (9).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Beratungsgespräches vom Mai 2013 (10) werden zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ultibro® Breezhaler® daher die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-5: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Details
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• SGRQ-C	Veränderung gegenüber Baseline und Responder-Rate
Mortalität	
• Todesfälle, gesamt	Häufigkeit
• Todesfälle; COPD-bedingt	Häufigkeit
Morbidität	
• Exazerbationsraten	Häufigkeit von Exazerbationen und Zeit bis zum Auftreten einer Exazerbation
• TDI	Veränderung gegenüber Baseline und Responder-Rate
• CAT	Veränderung gegenüber Baseline und Responder-Rate
• Unerwünschte Ereignisse	Häufigkeit von UE/SUE/Abbruch wegen UE
• Krankenhausaufenthalte	Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten
Supportiv: Spirometrie	
• FEV ₁ (Talspiegel)	Veränderung gegenüber Baseline
• FVC (Talspiegel)	Veränderung gegenüber Baseline

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden ausschließlich Endpunkte gewählt, die für die Studienziele geeignet und darüber hinaus patientenrelevant sind, wie im Folgenden dargestellt wird:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Sie wird in Form von Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität bewerten.

- St. George's Respiratory Questionnaire Kurzform (SGRQ-C)
Zur Bewertung der Lebensqualität von COPD-Patienten wird der „St. George's Respiratory Questionnaire“ (SGRQ) verwendet. Dies ist ein objektiver Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit einer Atemwegserkrankung. Der SGRQ ist in den GOLD-Empfehlungen (8) als erkrankungsspezifischer Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitszustands anerkannt. Für die Studie QUANTIFY wurde eine gekürzte Version des Fragebogens verwendet, der SGRQ-C (11). Diese gekürzte Version wurde speziell für COPD entwickelt und validiert und beinhaltet 40 der ursprünglich 50 Items. Die resultierenden Scores des SGRQ-C sind äquivalent zu denen des SGRQ (12):
 - Symptome: betrifft COPD-Symptome und deren Häufigkeit sowie Schwere
 - Aktivität: betrifft Aktivitäten, die die Atemnot verstärken oder die aufgrund von Atemnot weniger gut ausgeführt werden können
 - Auswirkungen: deckt einen Bereich von Aspekten mit Bezug zu sozialen, funktionalen und psychologischen Störungen ab, die aufgrund der Erkrankung auftreten

Der erste Teil des Fragebogens (Fragen 1 bis 7) ermittelt die Punktzahl für den Abschnitt „Symptome“ und fragt nach Erinnerungen der Patienten an Symptome in einem vorangegangenen Zeitraum. Der zweite Teil (Fragen 8 bis 14) ermittelt die Punktzahlen für die Abschnitte „Aktivität“ und „Auswirkungen“ und fragt nach dem gegenwärtigen Zustand der Patienten.

Für die Analyse werden das Gesamtergebnis des SGRQ-C und die Anzahl von SGRQ-C-Respondern verwendet. Patienten gelten als SGRQ-C-Responder, wenn die Veränderung einen Unterschied im SGRQ-C-Gesamtergebnis von mindestens 4 Punkten ergibt, da dies als kleinste klinisch relevante Änderung angesehen wird, d. h. ab einem Abfall von 4 Punkten ist von einer für den Patienten spürbaren Verbesserung des Gesundheitsstatus auszugehen (13, 14). Für die Analyse des SGRQ-C wurde ein ANCOVA-Modell herangezogen. Nichtunterlegenheit von QVA149 gegenüber Tiotropium + Formoterol wird angenommen, wenn das 95% Konfidenzintervall des adjustierten Effektschätzers komplett oberhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze von -4 liegt. Liegt das 95 % Konfidenzintervall komplett oberhalb von 0, kann auf Überlegenheit von QVA149 gegenüber Tiotropium + Formoterol geschlossen werden (15).

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird die Gesamtzahl der aufgetretenen Todesfälle sowie die Anzahl COPD-bedingter Todesfälle berichtet.

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben nach §3 der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer und die Verringerung von Nebenwirkungen. Folgende Endpunkte zur Morbidität werden im Dossier dargestellt:

- Exazerbationsrate

Eine Exazerbation einer COPD ist als akutes Ereignis definiert, das durch eine Verschlechterung der respiratorischen Symptome charakterisiert ist. Dabei übertrifft das Ausmaß der Verschlechterung die normalen Tagesschwankungen und führt zu einer Änderung der regulären Medikation. Da Exazerbationen die Abnahme der Lungenfunktion, die Verschlechterung des Gesundheitszustandes und die Erhöhung des Mortalitätsrisikos zur Folge haben, wird die Bewertung des Exazerbationsrisikos als patientenrelevanter Endpunkt angesehen (8).

- Transition Dyspnea Index (TDI)

Dyspnoe als Folge einer Atemwegsobstruktion ist eine der Hauptursachen von Behinderungen und Angstgefühlen bei Patienten mit COPD. Der Schweregrad einer Dyspnoe kann mit dem TDI gemessen werden. Der TDI ist ein validiertes Maß für symptomatische Patienten und enthält eine Bewertung für 3 Kategorien von Faktoren, die den Schweregrad der vom Patienten wahrgenommenen Dyspnoe beeinflussen. Diese definierten Kategorien sind:

- Funktionelle Beeinträchtigung, die die Auswirkungen der Atemnot auf die Fähigkeit zur Ausführung von Aktivitäten bestimmt
- Ausmaß der Aufgabe, welche die Atemlosigkeit verursacht
- Ausmaß der Anstrengung, welche die Atemlosigkeit verursacht

Die von den Patienten angegebenen Werte für die 3 Kategorien werden zu einem Focal Score aufsummiert, der Werte im Bereich zwischen -9 (Verschlechterung der Dyspnoe) und +9 (Verbesserung der Dyspnoe) annehmen kann. Eine positive Veränderung von 1 Punkt im TDI wird als klinisch relevante Änderung angesehen und Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt im TDI werden daher als TDI-Responder definiert (16).

- COPD Assessment Test (CAT)

Der CAT ist ein validierter Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung des Alltages durch die COPD-Erkrankung der betroffenen Patienten und wie sich diese im Laufe der Zeit verändert. Der Fragebogen besteht aus 8 Fragen, die von den Patienten auf einer

Skala von 0 – 5 bewertet werden müssen. Es wird ein Summenscore gebildet, wobei ein Summenscore von 0 keine Beeinträchtigung und ein Summenscore von 40 eine maximale Beeinträchtigung des Patienten durch die COPD-Erkrankung bedeutet (17).

Patienten mit einer Veränderung von ≥ 2 Punkten im CAT werden als CAT-Responder angesehen (18, 19).

- Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (3).

- Krankenhausaufenthalte

Stationäre Aufenthalte stehen in engem Zusammenhang mit dem Management von unerwünschten Ereignissen und stellen für die Patienten eine erhebliche Belastung dar. COPD-bedingte Hospitalisierungen sind ein Parameter insbesondere der Morbidität der Erkrankung. Aus diesem Grund sind sie – in Übereinstimmung mit dem Beratungsgespräch vom 29. Mai 2013 (10) – als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

- Spirometrie (FEV₁, FVC) – Supportiv

Die Einsekundenkapazität FEV₁ (engl.: **F**orced **E**xpiratory **V**olume in **1** second) ist ein dynamischer, zeitabhängiger Messparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik. Nach normaler Ruheatmung wird maximal ausgeatmet und anschließend maximal eingeatmet, die Differenz stellt die inspiratorische Vitalkapazität dar. Aus maximaler Inspirationslage atmet der Patient anschließend so schnell wie möglich aus. Das in einer Sekunde ausgeatmete Volumen stellt das absolute forcierte expirierte Volumen der ersten Sekunde (FEV₁ = Einsekundenkapazität) dar, das maximal ausgeatmete Volumen wird als forcierte Vitalkapazität (FVC) bezeichnet.

Hierbei handelt es sich um einen Surrogatparameter, der lediglich der Unterstützung der Interpretation der patientenrelevanten Endpunkte dienen soll und laut IQWiG/G-BA nicht als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Innerhalb der für den Vergleich herangezogenen Studie gab es keine unterschiedlichen Operationalisierungen.

Eine Änderung der Studiendurchführung ergab sich mit Inkrafttreten von Amendment 2 zum Prüfplan der Studie. Bis zum Inkrafttreten dieses Amendments waren Patienten, bei denen im Studienverlauf eine moderate oder schwere Exazerbation auftrat, von der Studie auszuschließen. Nach diesem Amendment konnten Patienten auch nach Auftreten einer Exazerbation in der Studie weiter behandelt und beobachtet werden. Von dieser Änderung waren beide Behandlungsgruppen gleichermaßen betroffen (siehe Tabelle 4-6). Daher ist davon auszugehen, dass sich diese Änderung des Prüfplans nicht verzerrend auf einen möglichen Behandlungsunterschied auswirkt.

Tabelle 4-6: Studienausschlüsse aufgrund moderater oder schwerer Exazerbationen

Studienausschlüsse aufgrund moderater oder schwerer Exazerbationen	QVA N=476	Tiotropium + Formoterol N=458	p-Wert^a
VOR Inkrafttreten von Amendment 2	15 (3,2%)	12 (2,6%)	0,628
NACH Inkrafttreten von Amendment 2	2 (0,4%)	4 (0,9%)	--

a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test

Quelle: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabelle 2.10-5, Ad-hoc Analysen

Die für den Vergleich herangezogene Studie QVA149ADE01 (QUANTIFY) war dafür ausgelegt, die Nichtunterlegenheit von QVA149 gegenüber Tiotropium + Formoterol für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 26 Wochen Behandlung zu zeigen. Primärer Endpunkt der Studie war die über den St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) vom Patienten angegebene gesundheitsbezogene Lebensqualität. Diese Studie wurde speziell für das Dossier zur Nutzenbewertung in Deutschland aufgesetzt und lokal durchgeführt.

Wie bereits erwähnt, war die QUANTIFY Studie darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit von QVA149 gegenüber Tiotropium + Formoterol zu zeigen. Trotzdem kann sie prinzipiell für den Nachweis einer Überlegenheit herangezogen werden, da zum einen die mögliche Überlegenheit im primären Endpunkt a priori im Prüfplan adressiert wurde und zum anderen folgende Bedingungen erfüllt sind: ordnungsgemäße Studiendurchführung, p-Werte für Überlegenheit dargestellt und Analyse gemäß des ITT-Prinzips (20). Von einer Übertragbarkeit auf sekundäre Endpunkte kann somit ebenfalls ausgegangen werden.

Für die Analyse der Endpunkte wurden folgende Populationen herangezogen (die jeweils verwendete Analysepopulation ist in den Ergebnistabellen zu jedem Endpunkt spezifiziert):

FAS Das Full Analysis Set (FAS) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß dem Intent-to-treat-Prinzip wurden die Patienten in der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert worden waren.

Alle Analysen zu Endpunkten der Wirksamkeit basieren auf dem FAS.

SAF Das Safety Set (SAF) beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob sie randomisiert wurden oder nicht. Die Patienten wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, deren Behandlung sie erhalten haben.

Alle Analysen zu Endpunkten der Sicherheit basieren auf dem SAF.

Grundsätzlich sieht die NVL eine Einteilung in die Krankheitsschweregrade I-IV vor. Die Einteilung erfolgt dabei basierend auf dem Surrogatparameter FEV₁. FEV₁ wird von IQWiG

und G-BA nicht als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert. Das IQWiG begründet dies im Bericht zu Acilidiniumbromid wie folgt: „In Studien zu Interventionen bei COPD wurden hingegen wiederholt inkonsistente Effekte auf die Lungenfunktion und patientenrelevante Endpunkte gezeigt.“ Weiterhin führt das IQWiG in der „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan A05-18 Tiotropiumbromid bei COPD“ aus, dass die FEV₁ nach Bronchodilatatorgabe nur schwach mit patientenrelevanten Endpunkten wie Dyspnoe, Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität korreliere (21).

Die COPD-Schweregradeinteilung in den Stufen I-IV nach der NVL ist daher lediglich als Orientierung für eine adäquate Behandlung zu betrachten (22). Vielmehr wird klargestellt, dass die medikamentöse Behandlung der COPD-Patienten symptomorientiert (2, 9) erfolgen soll. Dies bedeutet, dass eine Änderung der FEV₁, welche nur schwach mit den Symptomen korreliert, nicht automatisch zu einer Veränderung einer bestehenden Therapie führen muss. Zudem unterliegt die FEV₁-Messung einer hohen Variabilität (23, 24). Daher ist die COPD-Schweregradeinteilung nur ein pragmatischer Ansatz, welche als didaktisches Instrument herangezogen werden und als genereller Ansatzpunkt für die Behandlung der COPD dienen soll (9). Die NVL gibt sogar vor, dass in begründeten Fällen von den Therapieempfehlungen abgewichen werden darf bzw. muss (2). Dementsprechend sollte auch der Einsatz von ICS durch die Symptomlast der Patienten begründet sein (9).

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht der G-BA vor, dass bei Patienten der Stufen III und IV eine begleitende Therapie mit ICS initiiert werden sollte, wenn im Jahr vor Beginn der ICS-Therapie mehr als 2 Exazerbationen auftraten. In der QUANTIFY-Studie wurden ICS in den Stufen II, III und IV eingesetzt. Dieser Einsatz im Rahmen der Studie ist konform zu den Empfehlungen der NVL: Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Patienten auch vor Studieneinschluss entsprechend der NVL behandelt wurden. Dies beinhaltet auch die leitlinienkonforme Behandlung mit ICS. Es ist davon auszugehen, dass die Initiierung der ICS-Behandlung zum Teil Jahre zurückliegt. Daher sieht das Studienprotokoll die unveränderte Fortführung einer vorbestehenden ICS-Therapie vor. Zur Erhebung der Exazerbationsrate im Vorjahr unabhängig von einer ICS-Therapie wäre es erforderlich, eine bestehende ICS-Therapie für ein Jahr abzusetzen. Ein solches Vorgehen ist aus ethischen Gründen den Patienten nicht zumutbar, da das Absetzen des ICS zu einer Verschlechterung der Erkrankung führen kann (25).

Außerdem zeigen die CAT-Werte zu Studienbeginn aus der QUANTIFY-Studie, dass sich die COPD-bedingte Beeinträchtigung des Alltags der Patienten zwischen denjenigen mit Schweregrad II durchschnittlich nicht wesentlich von denjenigen mit Schweregrad III unterscheidet. Die ähnlich ausgeprägte Symptomlast erklärt die vergleichbare ICS-Begleitbehandlung beider Schweregrad-Gruppen. Jedoch unterscheiden sich die Schweregrad-Gruppen in ihrem Spirometriewert, der die Basis für die entsprechende Schweregradeinteilung nach Stufe I-IV ist.

Weiterhin kann sich unter einer ICS-Therapie nicht nur die Exazerbationsrate, als ein wesentliches Behandlungsziel gemäß NVL, sondern auch der FEV₁-Wert verbessern. Dies kann bei Patienten dazu führen, dass sie aufgrund der FEV₁ initial dem Schweregrad III

zugeordnet werden, bei einer Folgemessung jedoch eine Verbesserung zeigen und anhand des gemessenen Wertes in die Stufe II fallen. Ein solcher Behandlungserfolg bzw. Wechsel der Schweregradstufen würde jedoch nicht zu einer umgehenden Beendigung der ICS-Therapie führen, da auch das IQWiG im Tiotropium-Bericht feststellt: „Wouters et al. konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie mit Patienten mit COPD, die bereits mit ICS behandelt waren, für verschiedene, auch patientenrelevante Endpunkte zeigen, dass das Absetzen von ICS zu einer Verschlechterung der Erkrankung führen kann [128].“ (25, 26) Somit ist dies ein Beweis dafür, dass sich die einem Patienten ursprünglich zugewiesene Schweregradeinteilung durch die symptombasierte Therapie ändern kann, die mit der Fortsetzung einer ICS-Therapie verbunden ist.

Zudem widerspräche eine Restriktion der ICS-Behandlung auf die COPD-Schweregrade III und IV dem Zulassungsstatus zahlreicher ICS, bei denen die Zulassungsbehörde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unabhängig vom COPD-Schweregrad und der Mindestzahl an Exazerbationen im Rahmen der Zulassung festgestellt hat. So bezieht sich das in der Fachinformation dargestellte Anwendungsgebiet von Budesonid und Beclometason auf die „Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei a) Asthma bronchiale, b) chronisch obstruktive Bronchitis“ (27, 28). Bei Fluticason wird aufgeführt, dass Fluticason „zur Behandlung der COPD in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA))“ anzuwenden ist (29). Insbesondere belegt eine neuere im New England Journal of Medicine publizierte Studie (2010), dass bereits 22 % der Patienten mit Schweregrad II häufige Exazerbationen erleiden (30), die folglich von einer ICS-Behandlung profitieren können.

Abschließend ist festzustellen, dass die Verteilung der begleitenden ICS-Behandlung zwischen den beiden Therapiearmen in der Studie vergleichbar war. Dies betrifft sowohl den Gesamtanteil der Patienten mit ICS als auch den Anteil auf Ebene der einzelnen Schweregrade. Damit ist kein Verzerrungspotential zwischen den Behandlungsarmen gegeben.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 95 %-KI und p-Werte aus geeigneten statistischen Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitig) dargestellt. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine Adjustierungen des Signifikanzniveaus für multiple statistische Tests vorgenommen. Für kontinuierliche Variablen wurden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall berechnet und der p-Wert des Unterschieds zur Beschreibung der Signifikanz angegeben. Für kategorielle Variablen wurde als Risikoschätzer die Odds-Ratio (OR) angegeben. Für Ereigniszeiten wurde die Hazard-Ratio (HR) angegeben. Der Standardfehler (SE) wurde wenn nicht in den Quellen berichtet aus der Standardabweichung (SD) unter der Verwendung der Formel $SE = SD/\sqrt{n}$ berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 anhand des Odds Ratio 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 verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie (RCT) zur Bewertung des Zusatznutzens von QVA149 im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol vorliegt.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ 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, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

Im Rahmen der Studiauswertung wurden die Analysen zum primären Endpunkt SGRQ-C und allen sekundären Endpunkten der Studie für die Populationen des Full Analysis Sets (FAS) und des Per Protocol Sets (PP) geplant und durchgeführt.

PP Das Per Protocol Set beinhaltet alle Patienten des FAS ohne schwerwiegende Protokollverletzungen. Schwerwiegende Protokollverletzungen wurden im Analyseplan und im Protokoll des Blind Review Meetings vor Datenbankschluss und Entblindung definiert.

Der prozentuale Anteil von Patienten, die aus der FAS-Analyse auszuschließen waren, war in beiden Behandlungsarmen ähnlich hoch: QVA149 103 von 476 Patienten (21,6 %), Tiotropium + Formoterol 84 von 458 Patienten (18,3 %).

Der beobachtete Effekt war dabei für beide Populationen (FAS und PP) in Richtung und Ausmaß konsistent. Dies konnte für den primären Endpunkt SGRQ-C ebenfalls festgestellt werden, wenn nur die beobachteten Fälle des FAS und PP (d.h. fehlende Werte der Gesamtsumme wurden nicht nach dem LOCF-Prinzip ersetzt) herangezogen wurden.

Die Ergebnisse der PP-Analyse sind der Analyse zum Studienbericht in Modul 5 zu entnehmen.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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.

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 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. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte (soweit sinnvoll) in den folgenden Subgruppen analysiert und dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Krankheitsschwere
 - Kombination aus COPD-Schweregrad ($\leq \text{II}$, $\geq \text{III}$) * ICS-Gebrauch (ja, nein):
COPD $\leq \text{II}$ mit ICS, COPD $\leq \text{II}$ ohne ICS,
COPD $\geq \text{III}$ mit ICS, COPD $\geq \text{III}$ ohne ICS sowie
 - COPD-Schweregrad ($\leq \text{II}$, $\geq \text{III}$),
 - ICS-Gebrauch (ja, nein).

Subgruppenanalysen für kategorielle Variablen wurden nur durchgeführt, wenn dies basierend auf der Anzahl an Ereignissen auf Gesamtstudienoberfläche als sinnvoll angesehen wurde bzw. die Anzahl der Ereignisse als ausreichend für die Anpassung der den Analysen zugrundeliegenden Modellen angesehen wurde.

Für die supportiv dargestellten Ergebnisse der Spirometrie (FEV₁, FVC) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Surrogatparameters dienen lediglich der als Hilfe zur Interpretation der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte und sollen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die für das Dossier angefertigten Subgruppenanalysen wurden für die ITT-Population durchgeführt. Für kategorielle Variablen wurde der Risikoschätzer (OR oder HR) und zugehöriges 95 %-KI sowie der dazugehörige p-Wert angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz und der Standardfehler berechnet und ebenfalls der p-Wert des Unterschieds zur Beschreibung der Signifikanz angegeben.

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable erweitert. Ein p-Wert $< 0,2$ zeigt einen Hinweis auf Interaktion an, ein p-Wert $< 0,05$ einen Beleg.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien					
QVA149A2101	nein	ja	abgeschlossen	4 x 1 Tag	- Indacaterol 300 µg - Glycopyrronium 100 µg - Indacaterol 300 µg + Glycopyrronium 100 µg (freie Kombination) - Indacaterol 300 µg + Glycopyrronium 100 µg (Fixkombination)
QVA149A2103	nein	ja	abgeschlossen	3 x 2 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Indacaterol 150 µg - Glycopyrronium 50 µg
QVA149A2106	nein	ja	abgeschlossen	3 x 2 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Indacaterol 150 µg - Glycopyrronium 50 µg - Indacaterol 150 µg + Glycopyrronium 50 µg (freie Kombination)
Pharmakokinetik / Pharmakodynamikstudien					
QVA149A1101	nein	ja	abgeschlossen	9 Tage	Kohorte 1: - QVA149 110/50 µg - Placebo Kohorte 2: - QVA149 220/100 µg - Placebo
QVA149A2105	nein	ja	abgeschlossen	3 x 1 Tag	- QVA149 880/400 µg - Indacaterol 1200 µg - Glycopyrronium 400 µg - Salmeterol 400 µg - Placebo
Placebokontrollierte Studien					
QVA149A2307 (ENLIGHTEN)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Placebo
Aktiv kontrollierte Studien					
NVA237A2316 (GLOW6)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	- Indacaterol 150 µg + NVA237 50 µg (freie Kombination) - Indacaterol 150 µg
QVA149A1301 (ARISE)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Tiotropium 18 µg

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
QVA149A2203	ja	ja	abgeschlossen	2 Wochen	- QVA149 600/100 µg - QVA149 300/100 µg - QVA149 150/100 µg - Indacaterol 300 µg - Placebo
QVA149A2204	ja	ja	abgeschlossen	4 x 7 Tage Behandlung	- QVA149 300/50 µg - Indacaterol 300 µg - Indacaterol 600 µg - Placebo
QVA149A2303 (SHINE)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Indacaterol 150 µg - Glycopyrronium 50 µg - Tiotropium 18 µg - Placebo
QVA149A2304 (SPARK)	ja	ja	abgeschlossen	64 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Glycopyrronium 50 µg - Tiotropium 18 µg
QVA149A2305 (BRIGHT)	ja	ja	abgeschlossen	3 x 3 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Tiotropium 18 µg - Placebo
QVA149A2313 (ILLUMINATE)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Fluticason/Salmeterol 500/50 µg
QVA149A2318 (FLAME)	nein	ja	laufend	52 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Fluticason/Salmeterol 500/50 µg
QVA149A2322 (BLAZE)	ja	ja	abgeschlossen	3 x 6 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Tiotropium 18 µg - Placebo
QVA149A2326 (BEACON)	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Indacaterol 150 µg + Glycopyrronium 50 µg
QVA149A2331	nein	ja	laufend	26 Wochen	- QVA149 110/50 µg - Fluticasone/Salmeterol 500/50 µg
QVA149A2336	nein	ja	laufend	12 Wochen	- QVA149 27.5/12.5 µg . - Indacaterol 27.5 µg . - Glycopyrronium 12.5 µg - Placebo
QVA149A2337	nein	ja	laufend	12 Wochen	- QVA149 27.5/12.5 µg . - Indacaterol 27.5 µg . - Glycopyrronium 12.5 µg - Placebo
QVA149A2339	nein	ja	laufend	52 w	- QVA149 110/50 µg - Tiotropium 18 µg - Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
QVA149A2340	nein	ja	laufend	52 w	- QVA149 27.5/12.5 µg - QVA149 27.5/25 µg - Indacaterol 75 µg
QVA149ADE01	nein	ja	abgeschlossen	26 w	- QVA149 110/50 µg - Tiotropium 18 µg + Formoterol 12 µg
a: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.					

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

Die obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 02. September 2013 ab.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien	
QVA149A2101	Studie an gesunden Freiwilligen
QVA149A2103	Studie an gesunden Freiwilligen
QVA149A2106	Studie an gesunden Freiwilligen
Pharmakokinetik- / Pharmakodynamikstudien	
QVA149A1101	Studie an gesunden Freiwilligen
QVA149A2105	Studie an gesunden Freiwilligen
Placebokontrollierte Studien	
QVA149A2307 (ENLIGHTEN)	Placebokontrollierte Studie
Aktiv kontrollierte Studien	
NVA237A2316 (GLOW6)	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu
QVA149A1301 (ARISE)	Die Studienarme lassen keinen Vergleich mit der für die Nutzenbewertung herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
QVA149A2203	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu, Studiendauer zu kurz
QVA149A2204	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu, Studiendauer zu kurz
QVA149A2303 (SHINE)	Die Studienarme lassen keinen Vergleich mit der für die Nutzenbewertung herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu
QVA149A2304 (SPARK)	Die Studienarme lassen keinen Vergleich mit der für die Nutzenbewertung herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu
QVA149A2305 (BRIGHT)	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu, Studiendauer zu kurz
QVA149A2313 (ILLUMINATE)	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu
QVA149A2318 (FLAME)	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu, laufende Studie
QVA149A2322 (BLAZE)	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu, Studiendauer zu kurz
QVA149A2326 (BEACON)	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu
QVA149A2331	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu, laufende Studie
QVA149A2336	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu, laufende Studie
QVA149A2337	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu, laufende Studie
QVA149A2339	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu, laufende Studie
QVA149A2340	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu, laufende Studie

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

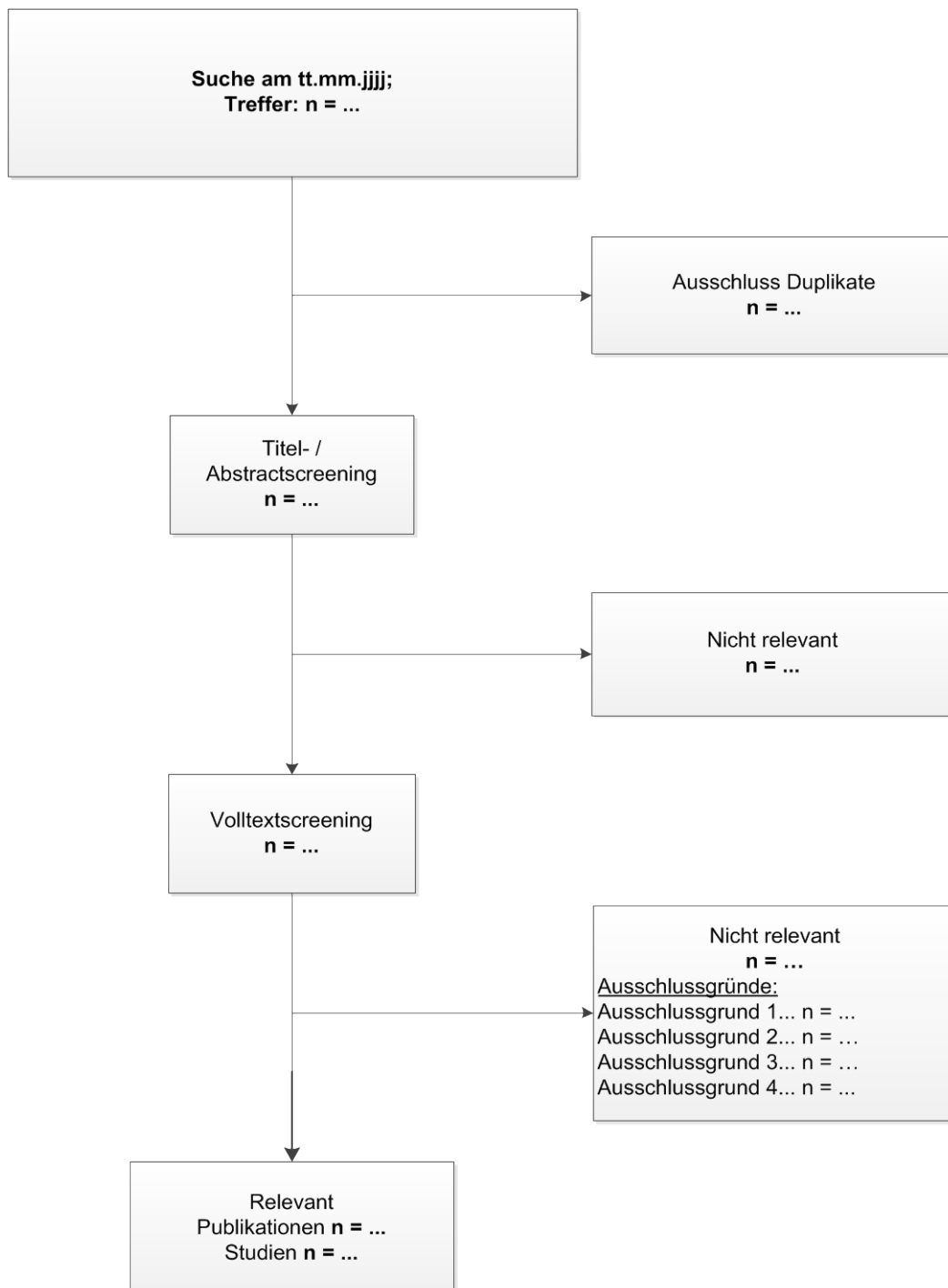


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

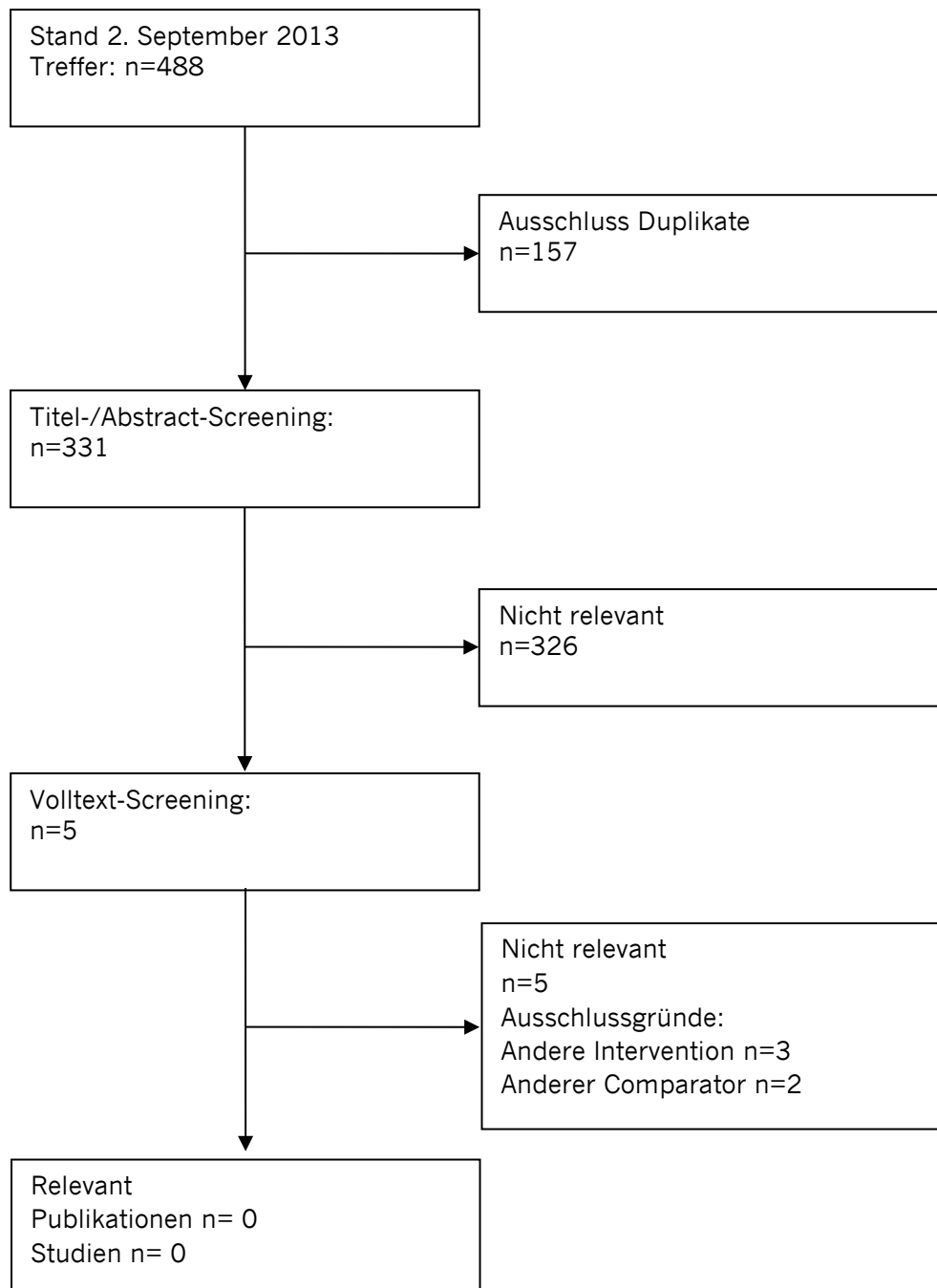
Recherche zu Indacaterol

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Bestandteil Indacaterol des zu bewertenden Arzneimittels

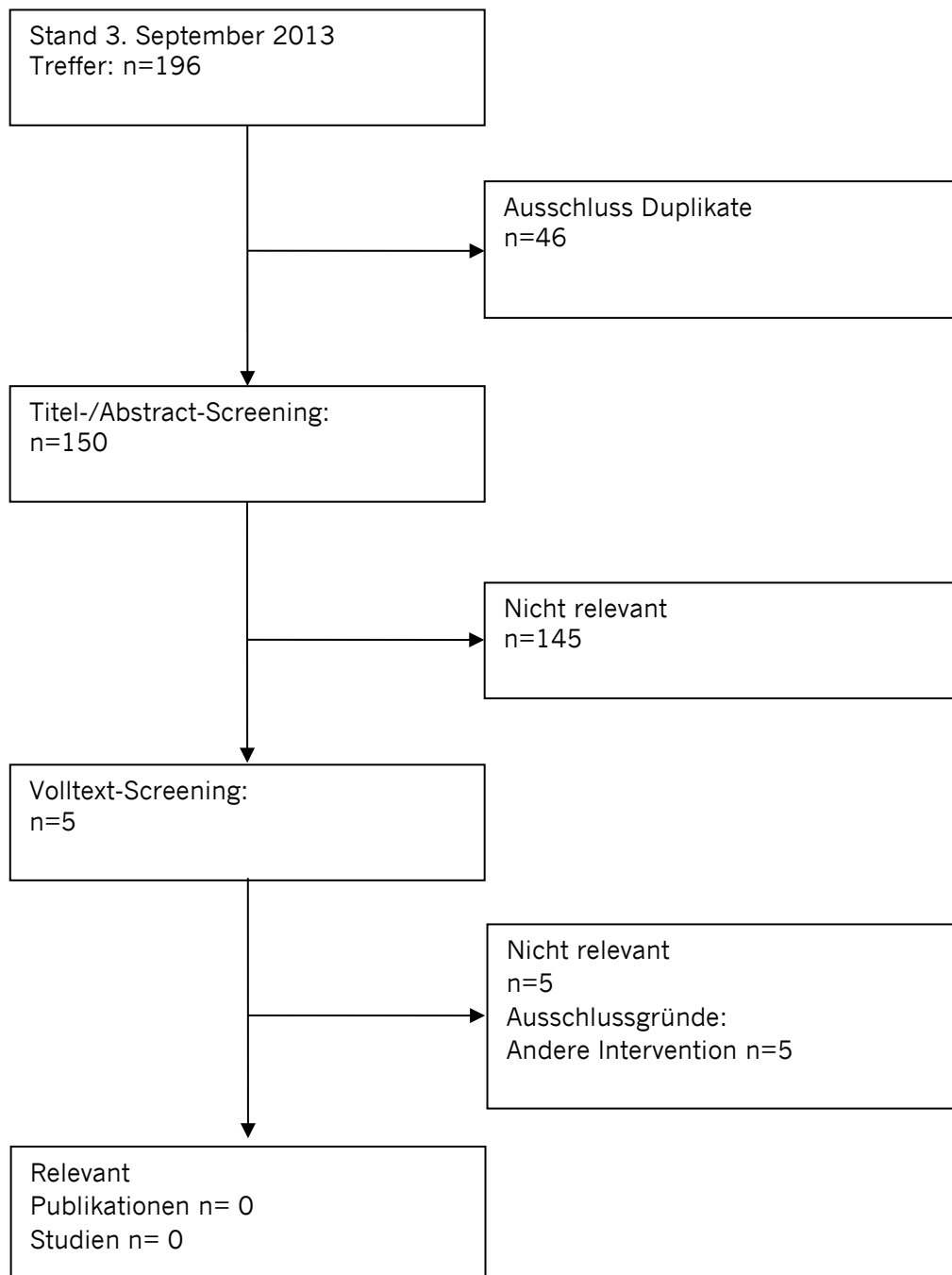
Recherche zu Glycopyrronium

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Bestandteil Glycopyrronium des zu bewertenden Arzneimittels

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe

Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Vergleich gegen Tiotropium + Formoterol				
QVA149ADE01 (QUANTIFY)	Clinicaltrials ID: [NCT01574651](31) ICTRP ID: [EUCTR2011-004870-26-DE](32)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.				

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) ^d	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Vergleich gegen Tiotropium + Formoterol						
QVA149 ADE01 (QUANTIFY)	nein	ja	nein	ja (15)	ja Clinicaltrials ID: [NCT01574651] (31) ICTRP ID: [EUCTR2011-004870-26-DE] (32)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Vergleich gegen Tiotropium + Formoterol						
QVA149ADE01 (QUANTIFY)	RCT, multizentrisch, verblindet, parallel, aktivkontrolliert	Erwachsene Patienten (≥ 40 Jahre) mit mittelgradiger bis schwerer stabiler COPD, mit einer Rauchernanamnese von mindestens 10 Packungsjahren; post-bronchodilatator $FEV_1 \geq 30\%$ bis $< 80\%$ vom Soll und $FEV_1/FVC < 0,7$ an Visite 2	QVA149 (n = 476) Tiotropium + Formoterol (n = 458)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 26 Wochen	Deutschland 05/2012 – 04/2013	SGRQ-C; Spirometrie (FEV_1 , FVC, IC), Exazerbationen, BDI/TDI, CAT, Unerwünschte Ereignisse, Kranken- hausaufenthalte

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2
Vergleich gegen Tiotropium + Formoterol		
QVA149ADE01 (QUANTIFY)	QVA149 110/50 µg qd + Placebo für Tiotropium und Formoterol	Tiotropium 18 µg qd und Formoterol 12 µg bid + Placebo für QVA149

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) M ± SD	Geschlecht (w / m) %	BMI (kg/m ²) M ± SD	Dauer COPD (Jahre) M ± SD	Raucherstatus (Raucher / Ex-Raucher) %	ICS- Gebrauch (Ja / Nein) %
Vergleich gegen Tiotropium + Formoterol							
QVA149ADE01 (QUANTIFY)							
QVA149	476	62,6 ± 8,4	33,4/66,6	26,6 ± 4,8	6,5 ± 5,3	49,2/50,8	42,2/57,8
Tio + Form	458	63,1 ± 8,2	34,9/65,1	26,3 ± 4,6	6,8 ± 5,2	48,9/51,1	40,2/59,8
M=Mittelwert. N=Anzahl Patienten im SAF. SD=Standardabweichung. Quelle: Auswertung QUANTIFY Tabellen 1.1-1, 1.1-2, 1.1-3, 1.2-1							

Bezüglich der Baseline-Charakteristika zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-14: Patienten mit 0, 1, 2, 3 und mehr moderaten/schweren Exazerbationen im Vorjahr nach ICS-Gebrauch und COPD-Schweregrad

Studie	Anzahl an moderaten/schweren Exazerbationen/Vorjahr			
QVA149ADE01 (QUANTIFY)	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 und mehr n (%)
COPD-Schweregrad: I (N = 3)				
ICS-Gebrauch: Ja				
QVA149 (N = 0)	0	0	0	0
Tio + Fo (N = 0)	0	0	0	0
Total (N = 0)	0	0	0	0
ICS-Gebrauch: Nein				
QVA149 (N = 1)	1 (33,33)	0	0	0
Tio + Fo (N = 2)	2 (66,67)	0	0	0
Total (N = 3)	3 (100,00)	0	0	0

Studie	Anzahl an moderaten/schweren Exazerbationen/Vorjahr			
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 und mehr n (%)
QVA149ADE01 (QUANTIFY)				
COPD-Schweregrad: II (N = 520)				
ICS-Gebrauch: Ja				
QVA149 (N = 100)	76 (14,62)	22 (4,23)	2 (0,38)	0
Tio + Fo (N = 78)	65 (12,50)	12 (2,31)	1 (0,19)	0
Total (N = 178)	141 (27,12)	34 (6,54)	3 (0,58)	0
ICS-Gebrauch: Nein				
QVA149 (N = 167)	158 (30,38)	9 (1,73)	0	0
Tio + Fo (N = 175)	160 (30,77)	14 (2,69)	1 (0,19)	0
Total (N = 342)	318 (61,15)	23 (4,42)	1 (0,19)	0
COPD-Schweregrad: III (N = 388)				
ICS-Gebrauch: Ja				
QVA149 (N = 97)	75 (19,33)	20 (5,15)	0	2 (0,52)
Tio + Fo (N = 102)	81 (20,88)	18 (4,64)	2 (0,52)	1 (0,26)
Total (N = 199)	156 (40,21)	38 (9,79)	2 (0,52)	3 (0,77)
ICS-Gebrauch: Nein				
QVA149 (N = 96)	88 (22,68)	7 (1,80)	1 (0,26)	0
Tio + Fo (N = 93)	83 (21,39)	10 (2,58)	0	0
Total (N = 189)	171 (44,07)	17 (4,38)	1 (0,26)	0
COPD-Schweregrad: IV (N = 6)				
ICS-Gebrauch: Ja				
QVA149 (N = 2)	1 (16,67)	1 (16,67)	0	0
Tio + Fo (N = 3)	1 (16,67)	2 (33,33)	0	0
Total (N = 5)	2 (33,33)	3 (50,00)	0	0
ICS-Gebrauch: Nein				
QVA149 (N = 0)	0	0	0	0
Tio + Fo (N = 1)	1 (16,67)	0	0	0
Total (N = 1)	1 (16,67)	0	0	0
COPD nicht kategorisiert (N = 17)				
ICS-Gebrauch: Ja				
QVA149 (N = 2)	2 (11,76)	0	0	0
Tio + Fo (N = 1)	0 (0,00)	1 (5,88)	0	0
Total (N = 3)	2 (11,76)	1 (5,88)	0	0
ICS-Gebrauch: Nein				
QVA149 (N = 11)	10 (58,82)	1 (5,88)	0	0
Tio + Fo (N = 3)	3 (17,65)	0	0	0

Studie	Anzahl an moderaten/schweren Exazerbationen/Vorjahr			
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 und mehr n (%)
QVA149ADE01 (QUANTIFY)				
Total (N = 14)	13 (76,47)	1 (5,88)	0	0
N=Anzahl Patienten im FAS				
Quelle: Zusatzauswertung QUANTIFY Tabelle 1.2-2				

Bezüglich der Verteilung auf die COPD-Schweregrade und den Gebrauch von ICS zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Cochrane-Mantel-Haenszel-Test auf Zusammenhang zwischen Behandlung und Anzahl an Exazerbationen im Vorjahr, adjustiert für COPD-Schweregrad und ICS-Gebrauch: $p = 0,8882$ (Quelle: Ad-hoc Analysen).

Im Rahmen des Prüfplanes war der Einschluss von Patienten der Schweregrad-Stufen II und III geplant. Dennoch wurden von den Prüfarzten auch wenige Patienten der Stufe I ($n = 3$) und der Stufe IV ($n = 6$) eingeschlossen. Darüber hinaus wurden auch einige Patienten ($n = 17$) eingeschlossen, für die die COPD-Diagnose zwar plausibel, jedoch nicht gesichert war und für die daher eine Einteilung in COPD-Stufen nicht möglich war. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in Stufe I und IV wurden in den Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere jeweils die Patienten der Stufen I + II sowie III + IV zu einer Gruppe zusammengefasst; Patienten, für die eine Kategorisierung nicht möglich war, wurden aus der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere ausgeschlossen, aber bei allen anderen Analysen entsprechend dem ITT-Prinzip berücksichtigt.

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

Die für den Vergleich QVA149 vs. Tiotropium + Formoterol herangezogenen Studie (QUANTIFY) war ein RCT mit Studienzentren ausschließlich in Deutschland. Die Studie wurde durchgeführt, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen, und entsprechend den Vorgaben der frühen Nutzenbewertung konzipiert. Sie bildet damit den Versorgungsalltag in Deutschland bestmöglich ab und erfüllt die Anforderungen des G-BA.

Bezüglich der gelisteten Baseline-Charakteristika einschließlich Krankheitsschwere und ICS-Anwendung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Rahmen der Studienbehandlung wurde kein Einfluss auf die begleitende Therapie mit ICS genommen. Eine seit mehr als 30 Tagen vor Studienbeginn bestehende ICS-Behandlung wurde den Patienten nicht entzogen, sondern unverändert fortgesetzt. Der ICS-Einsatz spiegelt daher den deutschen Versorgungsalltag und den Einsatz entsprechend der individuellen Bedarfslage wider.

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Vergleich gegen Tiotropium + Formoterol							
QVA149ADE01 (QUANTIFY)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung vorlag, es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab und die Studienbehandlung für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt wurde.

Gemäß Prüfplan wurden Patienten, welche eine moderate bzw. schwere Exazerbation hatten, aus der Studie ausgeschlossen. Da Exazerbationen die Lebensqualität der COPD-Patienten beeinflussen, die ja den Hauptendpunkt der Studie darstellt (SGRQ-C), ergab eine Neubewertung des Prüfplanes, dass Patienten nach einer Exazerbation in der Studie verbleiben sollten. Dies erlaubt grundsätzlich auch die Bewertung von Daten zur Häufigkeit von Exazerbationen und nicht nur der Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation oder der Rate an Patienten mit Exazerbation. Diese Vorgehensweise wurde mit Amendment 2 zum Prüfplan vom 12. Oktober 2012 (zustimmendes Votum der Ethikkommission erfolgte am 12. November 2012) umgesetzt. Aufgrund der gleichmäßigen Verteilung der dadurch bedingten bis dahin aufgetretenen Therapieabbrüche über die Behandlungsarme (QVA: n = 15 (3,2 %); Tiotropium + Formoterol: n = 12 (2,6 %)) kann davon ausgegangen werden, dass das Ausmaß der dadurch bedingten Verzerrung allenfalls niedrig ist.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesundheitsbez. Lebensqualität (SGRQ-C)	Mortalität	Exazerbationen	TDI
QUANTIFY	ja	ja	ja	ja
	CAT	Unerwünschte Ereignisse	Krankenhaus- Aufenthalte	Spirometrie (supportiv)
QUANTIFY	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Für die Analyse der Endpunkte wurden folgende Populationen herangezogen (die jeweils verwendete Analysepopulation ist in den Ergebnistabellen zu jedem Endpunkt spezifiziert):

FAS Das Full Analysis Set (FAS) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß dem Intent-to-treat-Prinzip wurden die Patienten in der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert worden waren.

Alle Analysen zu Endpunkten der Wirksamkeit basieren auf dem FAS.

SAF Das Safety Set (SAF) beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob sie randomisiert wurden oder nicht. Die Patienten wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, deren Behandlung sie erhalten haben.

Alle Analysen zu Endpunkten der Sicherheit basieren auf dem SAF.

Die FAS-Population entspricht in beiden Behandlungsgruppen der SAF-Population: QVA n = 476 Patienten, Tiotropium + Formoterol n = 458.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C)

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-C

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Der SGRQ ist ein objektiver Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit einer Atemwegserkrankung. Er ist in den GOLD-Empfehlungen (8) als einer der erkrankungs-spezifischen Fragebögen zur Bewertung des Gesundheitszustands anerkannt. Der Fragebogen besteht aus 50 Punkten, die in zwei Teile unterteilt sind und drei Abschnitte enthalten: - Symptome: betrifft COPD-Symptome und deren Häufigkeit sowie Schwere - Aktivität: betrifft Aktivitäten, die die Atemnot verstärken oder die aufgrund von Atemnot weniger gut ausgeführt werden können - Auswirkungen: deckt einen Bereich von Aspekten mit Bezug zu sozialen, funktionalen und psychologischen Störungen ab, die aufgrund der Erkrankung auftreten Für die Studie QUANTIFY wurde eine gekürzte Version des Fragebogens verwendet, der SGRQ-C (11). Diese Version beinhaltet 40 der ursprünglich 50 Items. Die resultierenden Scores des SGRQ-C sind äquivalent zu denen des SGRQ (12). Der erste Teil des Fragebogens (Fragen 1 bis 7) ermittelt die Punktzahl für den Abschnitt „Symptome“ und fragt nach Erinnerungen der Patienten an Symptome in einem vorangegangenen Zeitraum. Der zweite Teil (Fragen 8 bis 14) ermittelt die Punktzahlen für die Abschnitte „Aktivität“ und „Auswirkungen“ und fragt nach dem gegenwärtigen Zustand der Patienten. Für die Analyse werden das Gesamtergebnis des SGRQ-C und die Anzahl von SGRQ-C-Respondern verwendet. Patienten gelten als SGRQ-C-Responder, wenn die über alle Messungen angegebenen Veränderungen einen Unterschied im SGRQ-C-Ergebnis von mindestens 4 Punkten ergeben, da dies als kleinste klinisch relevante Änderung angesehen wird, d. h. ab einem Abfall von 4 Punkten ist von einer für den Patienten spürbaren Verbesserung des Gesundheitsstatus auszugehen (13) (14). Der SGRQ-C wurde vom Patienten an Visite 3 (Woche 1), Visite 5 (Woche 12), Visite 7 (Woche 26) bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch ausgefüllt. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: • Veränderung der Gesamtpunktzahl zur Baseline • Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion um ≥ 4 Punkte in der Gesamtpunktzahl.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt SGRQ-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SGRQ-C wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	p-Wert ^b
	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		
QUANTIFY				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	476/452	458/441		
SGRQ-C-Gesamtsumme an Woche 26			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^c	44,70 (0,83)	45,68 (0,84)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-2,95 (0,66)	-2,26 (0,67)	-0,69 [-2,31; 0,92]	0,399
SGRQ-C-Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	208/452 (46,02)	183/441 (41,50)	1,20 [0,92; 1,57]	0,174
SGRQ-C-Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Zunahme der Lebensqualität wider				
ANCOVA Modell: Differenz = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: SGRQ-C-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Punkte im SGRQ-C zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab <0,05				
c: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quelle: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.16-1.1, 2.17-2				

In der QVA149-Gruppe zeigte sich eine numerisch stärker ausgeprägte Reduktion der Gesamtsumme und somit eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität als in der mit Tiotropium + Formoterol behandelten Gruppe. Der Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant.

Während 46 % der QVA149-Patienten das Responder-Kriterium einer Reduktion um mindestens 4 Punkte im SGRQ-C erfüllte, betrug diese Rate in der Vergleichsgruppe nur knapp 42 %. Der Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

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

4.3.1.3.1.2 Endpunkt: Mortalität

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: Anzahl an Todesfällen zwischen der ersten Einnahme von Studienmedikation und dem Ende der Follow-Up Phase

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	Ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
QUANTIFY				
Anzahl Patienten im SAF	476	458		
Patienten mit Ereignis				
Todesfälle, gesamt	3 (0,63)	3 (0,66)	0,96 [0,19; 4,80]	0,962
Todesfälle, COPD-bedingt	0	0	--	--
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Das OR kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabelle 2.1-1.1, 2.1-3				

Die Mortalitätsrate war in beiden Behandlungsarmen mit jeweils 3 Todesfällen (0,63 vs. 0,66 %) nahezu gleich hoch. Somit zeigte sich in diesem Endpunkt kein Unterschied zwischen der Therapie mit QVA149 und der Kombination aus Tiotropium + Formoterol. Die Todesursachen sind Tabelle 2.1-1.1 in Anhang 4-H zu entnehmen; keiner der Todesfälle war COPD-bedingt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt: Exazerbationen

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Eine COPD-Exazerbation ist definiert als: Verschlechterung von zwei oder mehr der folgenden Hauptsymptome an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen: Dyspnoe, Sputumvolumen, purulentes Sputum ODER Verschlechterung eines Hauptsymptoms zusammen mit einer Steigerung des Schweregrads eines der folgenden Nebensymptome an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen: Halsschmerzen, Erkältung (Nasensekret und/oder verstopfte Nase), Fieber ohne andere Ursache, Husten, Giemen. UND Notwendigkeit einer Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antibiotika, eines Notaufnahmebesuchs oder Krankenhausaufenthalts. Der Schweregrad einer COPD-Exazerbation wurde als moderat angesehen, wenn eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (auch intramuskuläre Depot-Kortikosteroide, z. B. Depo-Medrone®) oder Antibiotika oder beidem nötig war. Um eine schwere COPD-Exazerbation handelte es sich, wenn eine Hospitalisierung notwendig war (Krankenhausaufenthalt ≥ 24 Stunden). Eine Erhöhung der ICS-Dosis wurde nicht als Exazerbation gewertet. Eine Verschlechterung der Symptome, die die oben aufgeführten Symptomdefinitionen nicht erfüllen, aber vom Prüfarzt mit systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika behandelt wurden, oder die oben aufgeführten Symptomdefinitionen erfüllen, aber vom Prüfarzt nicht behandelt wurden, zählt nicht als moderate oder schwere Exazerbationen. COPD-Exazerbationen wurden im eCRF dokumentiert, schwere Exazerbationen wurden zusätzlich als SAE dokumentiert. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation (nicht im Dossier berichtet, da dieser Endpunkt aufgrund der geringen Anzahl schwerer Exazerbationen keine valide Aussage ermöglicht) • Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation • Anzahl an moderaten/schweren Exazerbationen (nicht im Dossier berichtet, da keine einheitliche Operationalisierung innerhalb der Studie bestand. Bis zum Inkrafttreten von Amendment 2 wurden die Patienten bei Auftreten einer Exazerbation aus der Studie ausgeschlossen. Obwohl sich die Anzahl der Ausschlüsse aufgrund von Exazerbationen auf beide Behandlungsarme gleichmäßig verteilte, kann die Validität dieses Endpunktes angezweifelt werden.) • Anzahl an Patienten mit mind. einer moderaten oder schweren Exazerbation Für dieses Dossier wurden zusätzlich analysiert: • Anzahl an Patienten mit mind. einer moderaten Exazerbation • Anzahl an Patienten mit mind. einer schweren Exazerbation Die Berechnung einer jährlichen Exazerbationsrate war anhand der Studiendaten nicht möglich, da bis zum Inkrafttreten von Amendment 2 zum Prüfplan Patienten mit moderater oder schwerer Exazerbation aus der Studie auszuschließen waren.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Exazerbationen wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	p-Wert ^b
	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		
QUANTIFY				
Anzahl Patienten im FAS	476	458		
Patienten mit Ereignis n(%)			OR ^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	52 (10,92)	61 (13,32)	0,80 [0,54; 1,18]	0,263
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	10 (2,10)	11 (2,40)	0,87 [0,37; 2,08]	0,757
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	62 (13,03)	70 (15,28)	0,83 [0,57; 1,20]	0,323
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N‘ (%)			HR [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	62/476 (13,03)	70/458 (15,28)	0,83 [0,58; 1,21]	0,333
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall HR: Hazard Ratio, geschätzt aus einem nach Zentren stratifizierten Cox-Regressionmodell mit den Faktoren Behandlung und Anzahl der COPD-Exazerbationen (0, 1, 2, >= 3) im Vorjahr, stratifiziert nach Zentren; Patienten ohne Exazerbation wurden am Tag der letzten Visite zensiert. n/N‘ = Anzahl der betroffenen Patienten / Gesamtzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.2-3, 2.2-5, 2.2-7, 2.3-1.1				

In allen Analysen zum Endpunkt Exazerbationen zeigte sich eine konsistente numerische Überlegenheit der QVA-Gruppe, die jedoch nicht statistische Signifikanz erreichte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt: Transition Dyspnoea Index (TDI)

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 TDI

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Der TDI Focal Score ist ein validiertes Maß für Faktoren, die den Schweregrad der vom Patienten wahrgenommenen Dyspnoe beeinflussen. Dieser Score reicht von -9 (Verschlechterung der Dyspnoe) bis +9 (Verbesserung der Dyspnoe). Eine positive Veränderung von 1 Punkt im TDI ist als die kleinste klinisch relevante Verbesserung etabliert und Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt im TDI werden als TDI-Responder angesehen (16). An Visite 5 (Woche 12), Visite 7 (Woche 26) bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch wurden die Patienten von einem geschulten Endpunkterheber zur Einschätzung des Grades an Beeinträchtigung bezüglich der Dyspnoe interviewt. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: - Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline Für dieses Dossier wurde zusätzlich analysiert: - Anzahl an Patienten mit einer klinisch relevanten Zunahme um ≥ 1 in der Gesamtpunktzahl (Responder-Analyse).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt TDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TDI wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt

und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	p-Wert ^b
	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		
QUANTIFY				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	476/462	458/443		
TDI-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^c	6,53 (0,09)	6,37 (0,10)		
Veränderung zur Baseline (SE)	1,13 (0,18)	0,75 (0,18)	0,38 [-0,06; 0,82]	0,087
TDI-Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	229/462 (49,57)	188/443 (42,44)	1,33 [1,03; 1,73]	0,032
TDI-Gesamtsumme: eine Zunahme des Gesamtwertes (positive Veränderung) spiegelt eine Abnahme der Dyspnoe wider				
ANCOVA Modell: Differenz = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: TDI-Responder sind definiert als Patienten mit einer Zunahme um ≥ 1 Punkt im TDI zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quelle: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.4-1.1, 2.5-2				

Im TDI fand sich eine höhere durchschnittliche Verbesserung der Dyspnoe unter QVA149 im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol. Der Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant, es zeigt sich jedoch ein Trend zugunsten von QVA149.

Während die Hälfte der QVA149-Patienten das Responder-Kriterium einer Zunahme um mindestens einen Punkt im TDI erfüllte, betrug diese Rate in der Vergleichsgruppe nur knapp über 40 %. Der Gruppenunterschied war statistisch signifikant und belegt eine Überlegenheit der QVA149-Therapie in Hinblick auf Verbesserung der Dyspnoe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt: COPD Assessment Test (CAT)

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt CAT

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Der CAT ist ein validierter Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung des Alltages durch die COPD-Erkrankung der betroffenen Patienten und wie sich diese im Laufe der Zeit verändert. Der Fragebogen besteht aus 8 Fragen, die von den Patienten auf einer Skala von 0 – 5 bewertet werden müssen. Es wird ein Summenscore gebildet, wobei ein Summenscore von 0 keine Beeinträchtigung und ein Summenscore von 40 eine maximale Beeinträchtigung des Patienten durch die COPD-Erkrankung bedeutet (17). Patienten mit einer Veränderung von ≥ 2 Punkten im CAT werden als CAT-Responder angesehen (18, 19). In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: - Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline Für dieses Dossier wurde zusätzlich analysiert: - Anzahl an Patienten mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte im CAT werden als CAT-Responder angesehen (Responder-Analyse).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt CAT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CAT wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt

und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	p-Wert ^b
	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		
QUANTIFY				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	476/474	458/458		
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^c	17,77 (0,32)	17,68 (0,33)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-0,17 (0,29)	0,40 (0,29)	-0,57 [-1,27; 0,14]	0,116
CAT-Responder ^a n/N' (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	193/474 (40,72)	160/458 (34,93)	1,28 [0,98; 1,67]	0,069
CAT-Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Abnahme der COPD-bedingten Beeinträchtigung des Alltages der Patienten wider				
ANCOVA Modell: Difference = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: CAT-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte im CAT zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quelle: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.6-1.1, 2.7-2				

In der QVA149-Gruppe zeigte sich eine numerisch stärker ausgeprägte Reduktion der COPD-bedingten Beeinträchtigung des Alltages des Patienten als in der mit Tiotropium + Formoterol behandelten Gruppe, die jedoch nicht statistische Signifikanz erreichte.

Während rund 41% der QVA149-Patienten das Responder-Kriterium einer Reduktion um mindestens 2 Punkte im CAT erfüllte, betrug diese Rate in der Vergleichsgruppe nur knapp 35%. Der Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant, es zeichnete sich jedoch ein Trend zugunsten der QVA149-Therapie ab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite mittels nicht-zielgesteuerter Fragestellung durch den Arzt erfragt. Zudem konnten unerwünschte Ereignisse auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen festgestellt werden. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: • Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (inklusive COPD-Exazerbationen) • Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (inklusive COPD-Exazerbationen) • Anzahl an Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (inklusive COPD-Exazerbationen) • Anzahl an Patienten mit relevanten unerwünschten Ereignissen Als „relevant“ wurden solche Ereignisse definiert, die im Risk-Management-Plan als identifizierte oder potenzielle Risiken gelistet sind (siehe Angaben zum Risk-Management-Plan in Modul 3).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde

adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95% KI]	p-Wert ^b
QUANTIFY				
Anzahl Patienten im SAF	476	458		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	241 (50,63)	226 (49,34)	1,05 [0,81; 1,36]	0,695
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	37 (7,77)	34 (7,42)	1,05 [0,65; 1,71]	0,840
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	36 (7,56)	28 (6,11)	1,26 [0,75; 2,10]	0,382
Relevanten unerwünschten Ereignissen (n(%))				
• Harnverhalt	2 (0,42)	1 (0,22)	1,93 [0,17; 21,41]	0,593
• Herzrhythmusstörungen	4 (0,84)	3 (0,66)	1,29 [0,29; 5,79]	0,743
• Herzinsuffizienz	4 (0,84)	0	--	--
• Zerebrovaskuläre Ereignisse	2 (0,42)	0	--	--
• Hyperglykämie	7 (1,47)	3 (0,66)	2,26 [0,58; 8,82]	0,239
• Hyperkaliämie	1 (0,21)	1 (0,22)	0,96 [0,06; 15,48]	0,978
• Ischämische Herzerkrankungen	3 (0,63)	1 (0,22)	2,90 [0,30; 28,05]	0,358
• Myokardinfarkt	5 (1,05)	1 (0,22)	4,85 [0,56; 41,80]	0,150
• QTc-Verlängerung	2 (0,42)	0	--	--
• Anwendung bei Patienten mit Nierenversagen (Warnhinweis zu QVA)	1 (0,21)	0	--	--
• Vorhofflimmern	0	2 (0,44)	--	--

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95% KI]	p-Wert ^b
QUANTIFY				
Paradoxe Bronchospasmus	1 (0,21)	2 (0,44)	0,48 [0,04; 5,33]	0,550
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.8-3, 2.9-3, 2.10-3, 2.14-1 bis 2.14-15				

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen war in den meisten Kategorien dieses Endpunkts in der QVA-Gruppe numerisch etwas höher als in der mit Tiotropium + Formoterol behandelten Gruppe. Dieser Gruppenunterschied war an keiner Stelle statistisch signifikant.

Die Definition der relevanten unerwünschten Ereignisse erfolgte anhand des Risiko-Management-Plans für QVA. Insgesamt traten diese Ereignisse in der QUANTIFY-Studie selten auf. Die Anzahl betroffener Patienten war im Behandlungsarm mit QVA149 numerisch etwas höher – abgesehen von Hyperkaliämie, Vorhofflimmern und paradoxem Bronchospasmus – es fand sich jedoch für kein relevantes UE ein signifikanter Unterschied zum Behandlungsarm Tiotropium + Formoterol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt: Krankenhausaufenthalte

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt Krankenhausaufenthalte

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Informationen zu Krankenhausaufenthalten wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: - Anzahl an Krankenhausaufenthalten jedweder Ursache (inklusive COPD Exazerbationen) (nicht im Dossier dargestellt). Für dieses Dossier zusätzlich analysiert: - Anteil an Patienten mit Krankenhausaufenthalt. Auf die Darstellung der Anzahl der Krankenhausaufenthalte wurde im Dossier verzichtet, da dieser Endpunkt maßgeblich durch die Änderungen aufgrund von Amendment 2 zum Prüfplan beeinflusst wurde. Bis zum Inkrafttreten dieses Amendments wurden Patienten mit Exazerbation aus der Studie ausgeschlossen. Da schwere Exazerbationen durch einen Krankenhausaufenthalt gekennzeichnet sind, ist von einer Auswirkung des Amendments auf diesen Endpunkt auszugehen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankenhausaufenthalte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde

adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
QUANTIFY				
Anzahl Patienten im SAF	476	458		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	32 (6,72)	32 (6,99)	0,96 [0,58; 1,60]	0,873
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertung Tabelle 2.15-1.1				

Der Anteil an Patienten, für die ein Krankenhausaufenthalt notwendig war, war in beiden Behandlungsarmen mit jeweils 32 betroffenen Patienten (6,72 vs. 6,99%) nahezu gleich hoch. Somit zeigte sich in diesem Endpunkt kein Unterschied zwischen der Therapie mit QVA149 und der Kombination aus Tiotropium + Formoterol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt: Spirometrie (supportiv)

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt Spirometrie

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Die spirometrischen Untersuchungen folgten den ATS/ERS Kriterien (33, 34). Das Zentrumspersonal erhielt während eines Prüfertreffens ein entsprechendes Training. Soweit möglich, sollten die spirometrischen Messungen an einem Studienzentrum immer von der gleichen Person durchgeführt werden. Zusätzlich wurde das Spirometer an jedem Morgen vor den ersten Messungen kalibriert. Die Spirometrischen Untersuchungen wurden an Visite 3, 5 und 7 durchgeführt. FEV₁ und FVC Talspiegel wurden jeweils 45 und 15 Minuten vor Medikationseinnahme bestimmt. Zusätzlich wurde FEV₁ und FVC auch 30 Minuten nach Verabreichung der Studienmedikation bestimmt. Für alle spirometrischen Untersuchungen wurden zu jedem Zeitpunkt 3 akzeptable Versuche (maximal 8 Versuche) durchgeführt. Für die Bewertung wurde der jeweils höchste FEV₁ und FVC-Wert herangezogen, unabhängig davon, ob beide der gleichen Messung entsprangen. Alle Volumina wurden bei Standardbedingungen in Litern berichtet: normale Körpertemperatur (37°C), Umgebungsdruck, Sättigungsdampfdruck (BTPS) Um zu beschreiben, wie sich das Lungenvolumen unter Therapie verändert, werden im Folgenden supportiv die Daten zu folgenden Parametern im Dossier dargestellt: • Talspiegel FEV₁ (vor Medikationseinnahme) • Talspiegel FVC (vor Medikationseinnahme)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Spirometrie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Spirometrie wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Spirometrie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	p-Wert ^a
	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	Differenz [95 % KI]	
QUANTIFY				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	476/476	458/458		
FEV₁ [ml] (Talspiegel) an Woche 26				
Mittelwert zur Baseline (SE) ^b	1329 (22,0)	1313 (21,1)		
Veränderung zur Baseline (SE)	165 (10,9)	97 (11,5)	68 [37; 100]	<0,001
FVC [ml] (Talspiegel) an Woche 26				
Mittelwert zur Baseline (SE) ^b	2562 (35,1)	2574 (37,4)		
Veränderung zur Baseline (SE)	204 (17,0)	130 (19,9)	74 [24; 125]	0,004
ANCOVA Modell: Differenz = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: Statistisch signifikant ab <0,05				
b: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quelle: Studie QUANTIFY Post Text Supplement 14 Tabelle 14.2-2.6.1.1, 14.2-2.6.5.1				

In der QVA149-Gruppe zeigte sich eine um 68 ml stärkere Zunahme der Einsekundenkapazität (FEV₁) gegenüber der Gruppe, die mit Tiotropium + Formoterol behandelt wurde. Die forcierte Vitalkapazität (FVC) nahm unter Behandlung mit QVA149 ebenso um 74 ml stärker zu als unter Behandlung mit Tiotropium + Formoterol. Für beide Variablen war dieser Gruppenunterschied statistisch signifikant.

Dies bedeutet, dass den Patienten unter Behandlung mit QVA149 unmittelbar vor Einnahme der täglichen Medikations-Dosis noch ein signifikant höheres Atemvolumen zur Verfügung steht als unter Behandlung mit Tiotropium + Formoterol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Für das vorliegende Dossier wurden alle patientenrelevanten Endpunkte, mit Ausnahme der Mortalität sowie der relevanten unerwünschten Ereignisse (gemäß RMP), in Subgruppen analysiert und dargestellt. Für diese Endpunkte wurden in der Studienpopulation nur vereinzelte Ereignisse beobachtet, so dass eine Subgruppenanalyse nicht zielführend ist.

Folgende Subgruppenanalysen werden im Folgenden dargestellt:

- Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich / weiblich)
- Subgruppenanalysen nach Alter
 - In den Gruppen < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre
- Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere
 - COPD-Stufe * Einsatz von ICS zu Baseline
 - COPD-Stufe (Stufe ≤ II, Stufe ≥ III)
 - Einsatz von ICS zu Baseline (ja / nein)

Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht, Alter, ICS Einsatz zur Baseline sowie nach COPD Stadien war in der Studie QUANTIFY für den primären Endpunkt SGRQ-C im statistischen Analyseplan definiert.

In Übereinstimmung mit den im Beratungsgespräch vom 29. Mai 2013 (10) getroffenen Entscheidungen wurde für das vorliegende Dossier eine Einteilung der Patienten in Erkrankungsstadien vorgenommen, die eine Kombination aus der COPD-Stufe nach NVL und dem Einsatz von ICS darstellen. Folgende Gruppen werden betrachtet:

- o COPD-Stufe $\leq$ II mit ICS
- o COPD-Stufe $\leq$ II ohne ICS
- o COPD-Stufe $\geq$ III mit ICS
- o COPD-Stufe $\geq$ III ohne ICS

Für die supportiv dargestellten Surrogatparameter der Spirometrie (FEV₁, FVC) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Endpunkt: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt SGRQ-C

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Der SGRQ ist ein objektiver Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit einer Atemwegserkrankung. Er ist in den GOLD-Empfehlungen (8) als einer der erkrankungs-spezifischen Fragebögen zur Bewertung des Gesundheitszustands anerkannt. Der Fragebogen besteht aus 50 Punkten, die in zwei Teile unterteilt sind und drei Abschnitte enthalten: - Symptome: betrifft COPD-Symptome und deren Häufigkeit sowie Schwere - Aktivität: betrifft Aktivitäten, die die Atemnot verstärken oder die aufgrund von Atemnot weniger gut ausgeführt werden können - Auswirkungen: deckt einen Bereich von Aspekten mit Bezug zu sozialen, funktionalen und psychologischen Störungen ab, die aufgrund der Erkrankung auftreten Für die Studie QUANTIFY wurde eine gekürzte Version des Fragebogens verwendet, der SGRQ-C (11). Diese Version beinhaltet 40 der ursprünglich 50 Items. Die resultierenden Scores des SGRQ-C sind äquivalent zu denen des SGRQ (12). Der erste Teil des Fragebogens (Fragen 1 bis 7) ermittelt die Punktzahl für den Abschnitt „Symptome“ und fragt nach Erinnerungen der Patienten an Symptome in einem vorangegangenen Zeitraum. Der zweite Teil (Fragen 8 bis 14) ermittelt die Punktzahlen für die Abschnitte „Aktivität“ und „Auswirkungen“ und fragt nach dem gegenwärtigen Zustand der Patienten. Für die Analyse werden das Gesamtergebnis des SGRQ-C und die Anzahl von SGRQ-C-Respondern verwendet. Patienten gelten als SGRQ-C-Responder, wenn die über alle Messungen angegebenen Veränderungen einen Unterschied im SGRQ-C-Ergebnis von mindestens 4 Punkten ergeben, da dies als kleinste klinisch relevante Änderung angesehen wird, d. h. ab einem Abfall von 4 Punkten ist von einer für den Patienten spürbaren Verbesserung des Gesundheitsstatus auszugehen (13) (14). Der SGRQ-C wurde vom Patienten an Visite 3 (Woche 1), Visite 5 (Woche 12), Visite 7 (Woche 26) bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch ausgefüllt. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: • Veränderung der Gesamtpunktzahl zur Baseline • Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion um ≥ 4 Punkte in der Gesamtpunktzahl.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt SGRQ-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SGRQ-C wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

4.3.1.3.2.1.1 Endpunkt: SGRQ-C – nach Geschlecht

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Geschlecht (a-priori definiert)				
• männlich				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	317/299	298/289		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	44,18 (1,05)	43,77 (1,02)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-2,68 (0,80)	-1,56 (0,83)	-1,12 [-3,20; 0,95]	0,289
SGRQ-C Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	133/299 (44,48)	117/289 (40,48)	1,18 [0,85; 1,64]	0,328
• weiblich				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	159/153	160/152		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95% KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	45,71 (1,37)	49,32 (1,46)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-2,38 (1,19)	-2,97 (1,13)	0,59 [-2,58; 3,76]	0,714
SGRQ-C Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	75/153 (49,02)	66/152 (43,42)	1,25 [0,80; 1,97]	0,328
Interaktionstests ^c				
SGRQ-C Gesamtsumme	p = 0,541			
SGRQ-C Responder	p = 0,826			
SGRQ-C Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Zunahme der Lebensqualität wider				
ANCOVA Modell: Differenz = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
OR:Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI:Konfidenz-Intervall				
a: SGRQ-C-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Punkte im SGRQ-C zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05				
d: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.16-2.1, 2.17-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt SGRQ-C ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.1.2 Endpunkt: SGRQ-C – nach Alter

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Alter (a-priori definiert)				
• < 65 Jahre				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	271/258	257/248		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	45,48 (1,08)	47,67 (1,14)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-2,91 (0,87)	-2,87 (0,85)	-0,04 [-2,27; 2,18]	0,969
SGRQ-C Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	127/258 (49,22)	109/248 (43,95)	1,24 [0,87; 1,76]	0,235
• ≥ 65 Jahre				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	205/194	201/193		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	43,65 (1,30)	43,13 (1,23)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-3,32 (1,03)	-1,52 (1,06)	-1,81 [-4,60; 0,99]	0,205
SGRQ-C Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	81/194 (41,75)	74/193 (38,34)	1,15 [0,77; 1,73]	0,494
Interaktionstests ^c				
SGRQ-C Gesamtsumme	p = 0,659			
SGRQ-C Responder	p = 0,798			
SGRQ-C Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Zunahme der Lebensqualität wider				
ANCOVA Modell:Difference =Baselinewert,Zentrum,Behandlung				

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen OR:Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: SGRQ-C-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Punkte im SGRQ-C zwischen Baseline und Studienende b: Statistisch signifikant ab $< 0,05$ c: Hinweis auf Interaktion ab $< 0,2$ Beleg für Interaktion ab $< 0,05$ d: SE aus SD berechnet ($SE = SD/\sqrt{n}$) Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.16-2.2, 2.17-4			

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt SGRQ-C ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.1.3 Endpunkt: SGRQ-C – nach Krankheitsschwere

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stadium * ICS-Gebrauch)

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Krankheitsschwere (post-hoc definiert)				
• COPD Stufe ≤ II mit ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	100/96	78/74		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	44,86 (1,83)	42,18 (2,08)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-1,05 (1,63)	-2,34 (2,04)	1,29 [-4,38; 6,96]	0,652
SGRQ-C Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	41/96 (42,71)	29/74 (39,19)	1,16 [0,62; 2,15]	0,645
• COPD Stufe ≤ II ohne ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	168/156	177/169		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	40,45 (1,30)	43,10 (1,31)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-4,30 (1,08)	-3,93 (1,07)	-0,38 [-3,31; 2,56]	0,801
SGRQ-C Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	87/156 (55,77)	82/169 (48,52)	1,34 [0,86; 2,07]	0,193
• COPD Stufe ≥ III mit ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	99/98	105/101		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	52,79 (1,81)	51,17 (1,85)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-2,72 (1,43)	-1,87 (1,32)	-0,84 [-4,76; 3,07]	0,670
SGRQ-C Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	39/98 (39,80)	42/101 (41,58)	0,93 [0,53; 1,64]	0,798
• COPD Stufe ≥ III ohne ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	96/91	94/93		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	44,18 (1,78)	46,95 (1,74)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-2,80 (1,38)	-0,98 (1,31)	-1,82 [-5,67; 2,02]	0,349
SGRQ-C Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	37/91 (40,66)	29/93 (31,18)	1,51 [0,82; 2,78]	0,183

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b
Interaktionstests ^c			
SGRQ-C Gesamtsumme	p = 0,705		
SGRQ-C Responder	p = 0,666		
SGRQ-C Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Zunahme der Lebensqualität wider			
ANCOVA Modell:Difference= Baselinewert,Zentrum,Behandlung			
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen			
OR:Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.			
KI:Konfidenz-Intervall			
a: SGRQ-C-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Punkte im SGRQ-C zwischen Baseline und Studienende			
b: Statistisch signifikant ab $< 0,05$			
c: Hinweis auf Interaktion ab $<0,2$ Beleg für Interaktion ab $<0,05$			
d: SE aus SD berechnet ($SE = SD/\sqrt{n}$)			
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.16-2.5, 2.17-4			

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt SGRQ-C ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
COPD-Stufe (a-priori definiert)				
• COPD-Stufe ≤ II				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	268/252	255/243		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	42,13 (1,07)	42,82 (1,11)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-2,81 (0,89)	-2,86 (0,95)	0,05 [-2,34; 2,43]	0,969
SGRQ-C Responder ^a n/N‘ (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	128/252 (50,79)	111/243 (45,68)	1,23 [0,86; 1,75]	0,256
• COPD-Stufe ≥ III				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	195/189	199/194		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	48,65 (1,31)	49,15 (1,28)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-2,23 (1,02)	-1,02 (0,95)	-1,20 [-3,76; 1,36]	0,356
SGRQ-C Responder ^a n/N‘ (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	76/189 (40,21)	71/194 (36,60)	1,17 [0,77; 1,76]	0,468
Interaktionstests ^c				
SGRQ-C Gesamtsumme	p = 0,518			
SGRQ-C Responder	p = 0,851			
SGRQ-C Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Zunahme der Lebensqualität wider				
ANCOVA Modell:Difference=Baselinewert,Zentrum,Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
OR:Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI:Konfidenz-Intervall				
a: SGRQ-C-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Punkte im SGRQ-C zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05				
d: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.16-2.3, 2.17-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt SGRQ-C ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das COPD-Stufe der Patienten.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt SGRQ-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
ICS-Gebrauch (a-priori definiert)				
• ICS-Gebrauch: Nein				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	275/256	274/265		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	41,52 (1,04)	44,56 (1,04)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-4,05 (0,85)	-2,38 (0,85)	-1,66 [-3,83; 0,51]	0,133
SGRQ-C Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	128/256 (50,00)	112/265 (42,26)	1,37 [0,97; 1,93]	0,077
• ICS-Gebrauch: Ja				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	201/196	184/176		
SGRQ-C Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	48,85 (1,30)	47,37 (1,41)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-1,60 (1,04)	-1,93 (1,13)	0,33 [-2,49; 3,15]	0,818
SGRQ-C Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	80/196 (40,82)	71/176 (40,34)	1,02 [0,67; 1,55]	0,926
Interaktionstests ^c				
SGRQ-C Gesamtsumme	p = 0,274			
SGRQ-C Responder	p = 0,289			
SGRQ-C Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Zunahme der Lebensqualität wider				
ANCOVA Modell:Difference=Baselinewert,Zentrum,Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI:Konfidenz-Intervall				
a: SGRQ-C-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Punkte im SGRQ-C zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05				
d: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.16-2.4, 2.17-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt SGRQ-C ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.2 Endpunkt: Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: Anzahl an Todesfällen zwischen der ersten Einnahme von Studienmedikation und dem Ende der Follow-Up Phase

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

Für den Endpunkt Mortalität wurde in der Studienpopulation nur eine geringe Zahl (QVA149 n = 3; Tiotropium + Formoterol n = 3) an Ereignissen beobachtet, so dass eine Subgruppenanalyse nicht zielführend ist.

4.3.1.3.2.3 Endpunkt: Exazerbationen – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Eine COPD-Exazerbation ist definiert als: Verschlechterung von zwei oder mehr der folgenden Hauptsymptome an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen: Dyspnoe, Sputumvolumen, purulentes Sputum ODER Verschlechterung eines Hauptsymptoms zusammen mit einer Steigerung des Schweregrads eines der folgenden Nebensymptome an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen: Halsschmerzen, Erkältung (Nasensekret und/oder verstopfte Nase), Fieber ohne andere Ursache, Husten, Giemen. UND Notwendigkeit einer Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antibiotika, eines Notaufnahmebesuchs oder Krankenhausaufenthalts. Der Schweregrad einer COPD-Exazerbation wurde als moderat angesehen, wenn eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (auch intramuskuläre Depot-Kortikosteroide, z. B. Depo-Medrone®) oder Antibiotika oder beidem nötig war. Um eine schwere COPD-Exazerbation handelte es sich, wenn eine Hospitalisierung notwendig war (Krankenhausaufenthalt ≥ 24 Stunden). Eine Erhöhung der ICS-Dosis wurde nicht als Exazerbation gewertet. Eine Verschlechterung der Symptome, die die oben aufgeführten Symptomdefinitionen nicht erfüllen, aber vom Prüfarzt mit systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika behandelt wurden, oder die oben aufgeführten Symptomdefinitionen erfüllen, aber vom Prüfarzt nicht behandelt wurden, zählt nicht als moderate oder schwere Exazerbationen. COPD-Exazerbationen wurden im eCRF dokumentiert, schwere Exazerbationen wurden zusätzlich als SAE dokumentiert. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation (nicht im Dossier berichtet, da dieser Endpunkt aufgrund der geringen Anzahl schwerer Exazerbationen keine valide Aussage ermöglicht) • Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation • Anzahl an moderaten/schweren Exazerbationen (nicht im Dossier berichtet, da keine einheitliche Operationalisierung innerhalb der Studie bestand. Bis zum Inkrafttreten von Amendment 2 wurden die Patienten bei Auftreten einer Exazerbation aus der Studie ausgeschlossen. Obwohl sich die Anzahl der Ausschlüsse aufgrund von Exazerbationen auf beide Behandlungsarme gleichmäßig verteilte, kann die Validität dieses Endpunktes angezweifelt werden.) • Anzahl an Patienten mit mind. einer moderaten oder schweren Exazerbation Für dieses Dossier wurden zusätzlich analysiert: • Anzahl an Patienten mit mind. einer moderaten Exazerbation • Anzahl an Patienten mit mind. einer schweren Exazerbation Die Berechnung einer jährlichen Exazerbationsrate war anhand der Studiendaten nicht möglich, da bis zum Inkrafttreten von Amendment 2 zum Prüfplan Patienten mit moderater oder schwerer Exazerbation aus der Studie auszuschließen waren.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Exazerbationen wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

4.3.1.3.2.3.1 Endpunkt: Exazerbationen – nach Geschlecht

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Geschlecht (post-hoc definiert)				
• männlich				
Anzahl Patienten im FAS	317	298		
Patienten mit Ereignis n (%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	29 (9,15)	38 (12,75)	0,69 [0,41; 1,15]	0,154
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	7 (2,21)	7 (2,35)	0,94 [0,32; 2,71]	0,907
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	36 (11,36)	45 (15,10)	0,72 [0,45; 1,15]	0,172
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	36/317 (11,36)	45/298 (15,10)	0,62 [0,37; 1,03]	0,067
• weiblich				
Anzahl Patienten im FAS	159	160		
Patienten mit Ereignis n(%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	23 (14,47)	23 (14,38)	1,01 [0,54; 1,89]	0,982
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	3 (1,89)	4 (2,50)	0,75 [0,16; 3,43]	0,710
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	26 (16,35)	25 (15,63)	1,06 [0,58; 1,93]	0,859
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	26/159 (16,35)	25/160 (15,63)	0,76 [0,38; 1,53]	0,448
Interaktionstests^c				
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	p = 0,357			
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	p = 0,812			

Studie	Behandlungsgruppen	Vergleich
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	p = 0,325	p-Wert ^b
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	p = 0,481	
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall HR: Hazard Ratio, geschätzt aus einem nach Zentren stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Anzahl der COPD-Exazerbationen (0, 1, 2, >= 3) im Vorjahr, stratifiziert nach Zentren; Patienten ohne Exazerbation wurden am Tag der letzten Visite zensiert. n/N ^c = Anzahl der betroffenen Patienten / Gesamtzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen a: Auf die Darstellung des OR/HR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.2-4, 2.2-6, 2.2-8, 2.3-2.1		

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.3.2 Endpunkt: Exazerbationen – nach Alter

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Alter (post-hoc definiert)				
• < 65 Jahre				
Anzahl Patienten im FAS	271	257		
Patienten mit Ereignis n(%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	33 (12,18)	28 (10,89)	1,13 [0,66; 1,94]	0,645
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	6 (2,21)	3 (1,17)	1,92 [0,47; 7,77]	0,362
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	39 (14,39)	31 (12,06)	1,23 [0,74; 2,03]	0,431
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	39/271 (14,39)	31/257 (12,06)	1,39 [0,80; 2,39]	0,239
• ≥ 65 Jahre				
Anzahl Patienten im FAS	205	201		
Patienten mit Ereignis n(%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	19 (9,27)	33 (16,42)	0,52 [0,28; 0,95]	0,034
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	4 (1,95)	8 (3,98)	0,48 [0,14; 1,63]	0,238
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	23 (11,22)	39 (19,40)	0,52 [0,30; 0,92]	0,024
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	23/205 (11,22)	39/201 (19,40)	0,47 [0,23; 0,97]	0,043
Interaktionstests^c				
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	p = 0,058			
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	p = 0,143			
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	p = 0,027			
Patienten mit	p = 0,024			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b
moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)			
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall HR: Hazard Ratio, geschätzt aus einem nach Zentren stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Anzahl der COPD-Exazerbationen (0, 1, 2, ≥ 3) im Vorjahr, stratifiziert nach Zentren; Patienten ohne Exazerbation wurden am Tag der letzten Visite zensiert. n/N' = Anzahl der betroffenen Patienten / Gesamtzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen a: Auf die Darstellung des OR/HR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab $< 0,05$ c: Hinweis auf Interaktion ab $< 0,2$ Beleg für Interaktion ab $< 0,05$ Quellen: Studie QUANTIFY: Zusatzauswertungen Tabellen 2.2-4, 2.2-6, 2.2-8, 2.3-2.2			

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen ergaben Belege für eine mögliche Modifikation des Therapieeffektes durch das Alter der Patienten hinsichtlich des Auftretens von moderaten/schweren Exazerbationen und der Zeit bis zum Auftreten der ersten moderaten/schweren Exazerbation. Bei Betrachtung der Einzelergebnisse pro Subgruppe zeigte sich in beiden Variablen bei den Patienten ≥ 65 Jahre eine statistisch signifikante Überlegenheit von QVA149 gegenüber Tiotropium + Formoterol, während bei den Patienten < 65 Jahre kein signifikanter Unterschied bestand.

Des Weiteren zeigte sich ein Hinweis auf eine mögliche altersabhängige Effektmodifikation hinsichtlich des Auftretens moderater Exazerbationen sowie schwerer Exazerbationen. Auch hier zeigte sich bezüglich des Auftretens moderater Exazerbationen bei den Patienten ≥ 65 Jahre eine statistisch signifikante Überlegenheit von QVA149 gegenüber Tiotropium + Formoterol, während bei den Patienten < 65 Jahre kein Unterschied bestand. Bezüglich des Auftretens schwerer Exazerbationen bestand bei Patienten ≥ 65 Jahre eine numerische Überlegenheit von QVA149 gegenüber Tiotropium + Formoterol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.3.3 Endpunkt: Exazerbationen – nach Krankheitsschwere

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stufe * ICS-Gebrauch)

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Krankheitsschwere (post-hoc definiert)				
• COPD Stufe ≤ II mit ICS				
Anzahl Patienten im FAS	100	78		
Patienten mit Ereignis n/N' (%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	12 (12,00)	10 (12,82)	0,93 [0,38; 2,29]	0,869
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	3 (3,00)	2 (2,56)	1,18 [0,19; 7,30]	0,862
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	15 (15,00)	12 (15,38)	0,97 [0,42; 2,23]	0,943
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	15/100 (15,00)	12/78 (15,38)	0,83 [0,21; 3,22]	0,787
• COPD Stufe ≤ II ohne ICS				
Anzahl Patienten im FAS	168	177		
Patienten mit Ereignis n/N' (%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	14 (8,33)	13 (7,34)	1,15 [0,52; 2,52]	0,733
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	1 (0,60)	2 (1,13)	0,52 [0,05; 5,88]	0,599
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	15 (8,93)	15 (8,47)	1,06 [0,50; 2,25]	0,881
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	15/168 (8,93)	15/177 (8,47)	0,74 [0,32; 1,75]	0,498
• COPD Stufe ≥ III mit ICS				
Anzahl Patienten im FAS	99	105		
Patienten mit Ereignis n/N' (%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	17 (17,17)	20 (19,05)	0,88 [0,43; 1,81]	0,729
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	3 (3,03)	6 (5,71)	0,52 [0,12; 2,14]	0,360
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	20 (20,20)	24 (22,86)	0,85 [0,44; 1,68]	0,646

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
moderaten/schweren Exazerbation				
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR ^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	20/99 (20,20)	24/105 (22,86)	0,63 [0,29; 1,39]	0,251
• COPD Stufe ≥ III ohne ICS				
Anzahl Patienten im FAS	96	94		
Patienten mit Ereignis n/N' (%)			OR ^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	8 (8,33)	17 (18,09)	0,41 [0,17; 1,01]	0,053
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	3 (3,13)	0	--	--
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	11 (11,46)	17 (18,09)	0,59 [0,26; 1,34]	0,203
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR ^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	11/96 (11,46)	17/94 (18,09)	0,73 [0,26; 2,05]	0,551
Interaktionstests ^c				
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	p = 0,379			
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	p = 0,910			
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	p = 0,748			
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	p = 0,937			
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall HR: Hazard Ratio, geschätzt aus einem nach Zentren stratifizierten Cox-Regressionmodell mit den Faktoren Behandlung und Anzahl der COPD-Exazerbationen (0, 1, 2, >= 3) im Vorjahr, stratifiziert nach Zentren; Patienten ohne Exazerbation wurden am Tag der letzten Visite zensiert. n/N' = Anzahl der betroffenen Patienten / Gesamtzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen a: Auf die Darstellung des OR/HR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY: Zusatzauswertungen Tabellen 2.2-4, 2.2-6, 2.2-8, 2.3-2.5				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
COPD-Stufe (post-hoc definiert)				
• COPD Stufe ≤ II				
Anzahl Patienten im FAS	268	255		
Patienten mit Ereignis n/N' (%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	26 (9,70)	23 (9,02)	1,08 [0,60; 1,96]	0,789
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	4 (1,49)	4 (1,57)	0,95 [0,23; 3,86]	0,944
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	30 (11,19)	27 (10,59)	1,06 [0,61; 1,85]	0,824
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	30/268 (11,19)	27/255 (10,59)	0,80 [0,44; 1,48]	0,483
• COPD Stufe ≥ III				
Anzahl Patienten im FAS	195	199		
Patienten mit Ereignis n/N' (%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	25 (12,82)	37 (18,59)	0,64 [0,37; 1,12]	0,118
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	6 (3,08)	6 (3,02)	1,02 [0,32; 3,23]	0,972
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	31 (15,90)	41 (20,60)	0,73 [0,43; 1,22]	0,229
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	31/195 (15,90)	41/199 (20,60)	0,70 [0,40; 1,24]	0,222
Interaktionstests ^c				
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	p = 0,206			
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	p = 0,938			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich
QUANTIFY	QVA	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b
schweren Exazerbation			
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation		p = 0,324	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)		p = 0,511	
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall HR: Hazard Ratio, geschätzt aus einem nach Zentren stratifizierten Cox Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Anzahl der COPD Exazerbationen (0, 1, 2, >=3) im Vorjahr, stratifiziert nach Zentren Patienten ohne Exazerbation wurden am Tag der letzten Visite zensiert. a: Auf die Darstellung des OR/HR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY: Zusatzauswertungen Tabellen 2.2-4, 2.2-6, 2.2-8, 2.3-2.3			

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das COPD-Stufe der Patienten.

Für den Endpunkt moderate Exazerbationen war der Test auf Interaktion grenzwertig ($p = 0,206$). In diesem Endpunkt zeigte sich bei Patienten mit mittelgradiger COPD kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. In der Gruppe der Patienten mit schwerer COPD war der Anteil an Patienten, bei denen eine moderate Exazerbation auftrat, unter Behandlung mit QVA149 geringer als unter Behandlung mit Tiotropium + Formoterol. Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht statistische Signifikanz.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
ICS-Gebrauch (post-hoc definiert)				
• ICS-Gebrauch: Nein				
Anzahl Patienten im FAS	275	274		
Patienten mit Ereignis n/N' (%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	23 (8,36)	30 (10,95)	0,74 [0,42; 1,32]	0,307
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	4 (1,45)	3 (1,09)	1,33 [0,29; 6,03]	0,708
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	27 (9,82)	33 (12,04)	0,80 [0,46; 1,36]	0,404
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	27/275 (9,82)	33/274 (12,04)	0,93 [0,52; 1,68]	0,820
• ICS-Gebrauch: Ja				
Anzahl Patienten im FAS	201	184		
Patienten mit Ereignis n/N' (%)			OR^a [95 % KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	29 (14,43)	31 (16,85)	0,83 [0,48; 1,45]	0,514
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	6 (2,99)	8 (4,35)	0,68 [0,23; 2,00]	0,478
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	35 (17,41)	37 (20,11)	0,84 [0,50; 1,40]	0,499
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR^a [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	35/201 (17,41)	37/184 (20,11)	0,77 [0,44; 1,34]	0,354
Interaktionstests ^c				
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	p = 0,778			
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	p = 0,473			
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	p = 0,891			
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen	p = 0,837			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b
Exazerbationen (Cox-Regr.)			
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall HR: Hazard Ratio, geschätzt aus einem nach Zentren stratifizierten Cox Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Anzahl der COPD Exazerbationen (0, 1, 2, >=3) im Vorjahr, stratifiziert nach Zentren Patienten ohne Exazerbation wurden am Tag der letzten Visite zensiert. a: Auf die Darstellung des OR/HR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY: Zusatzauswertungen Tabellen 2.2-4, 2.2-6, 2.2-8, 2.3-2.4			

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.4 Endpunkt: Transition Dyspnoea Index (TDI) – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt TDI

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Der TDI Focal Score ist ein validiertes Maß für Faktoren, die den Schweregrad der vom Patienten wahrgenommenen Dyspnoe beeinflussen. Dieser Score reicht von -9 (Verschlechterung der Dyspnoe) bis +9 (Verbesserung der Dyspnoe). Eine positive Veränderung von 1 Punkt im TDI ist als die kleinste klinisch relevante Verbesserung etabliert und Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt im TDI werden als TDI-Responder angesehen (16). An Visite 5 (Woche 12), Visite 7 (Woche 26) bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch wurden die Patienten von einem geschulten Endpunkterheber zur Einschätzung des Grades an Beeinträchtigung bezüglich der Dyspnoe interviewt. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: - Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline Für dieses Dossier wurde zusätzlich analysiert: - Anzahl an Patienten mit einer klinisch relevanten Zunahme um ≥ 1 in der Gesamtpunktzahl (Responder-Analyse).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt TDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TDI wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt

und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

4.3.1.3.2.4.1 Endpunkt: TDI – nach Geschlecht

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Geschlecht (post-hoc definiert)				
• männlich				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	317/312	298/286		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	6,56 (0,12)	6,38 (0,12)		
Veränderung zur Baseline (SE)	0,99 (0,20)	0,47 (0,21)	0,52 [-0,02; 1,06]	0,060
TDI Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	162/312 (51,92)	118/286 (41,26)	1,54 [1,11; 2,13]	0,009
• weiblich				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	159/150	160/157		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	6,46 (0,15)	6,34 (0,16)		
Veränderung zur Baseline (SE)	1,17 (0,33)	1,16 (0,31)	0,01 [-0,86; 0,89]	0,976
TDI Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	67/150 (44,67)	70/157 (44,59)	1,00 [0,64; 1,58]	0,989
Interaktionstests ^c				
TDI Gesamtsumme	p = 0,269			
TDI Responder	p = 0,132			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich
QUANTIFY	QVA	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b
TDI Gesamtsumme: eine Zunahme des Gesamtwertes (positive Veränderung) spiegelt eine Abnahme der Dyspnoe wider ANCOVA Modell: Mittelwert nach Behandlung = Baselinewert, Zentrum, Behandlung Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: TDI-Responder sind definiert als Patienten mit einer Zunahme um ≥ 1 Punkt im TDI zwischen Baseline und Studienende b: Statistisch signifikant ab $< 0,05$ c: Hinweis auf Interaktion ab $< 0,2$ Beleg für Interaktion ab $< 0,05$ d: SE aus SD berechnet ($SE = SD/\sqrt{n}$) Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.4-2.1, 2.5-4			

Für die Gesamtsumme ergab der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Der Interaktionstest für TDI-Responder ergab lediglich einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Therapieeffektes durch das Geschlecht der Patienten.

In der Gruppe der weiblichen Patienten zeigten die Therapien mit QVA149 und Tiotropium + Formoterol eine nahezu identische Wirkung auf die Dyspnoe der Patientinnen. Bei männlichen Patienten zeigte die Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol dagegen eine geringere Wirkung, während das Ansprechen auf QVA149 besser war.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.4.2 Endpunkt: TDI – nach Alter

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Alter (post-hoc definiert)				
• < 65 Jahre				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	271/266	257/249		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	6,66 (0,12)	6,37 (0,13)		
Veränderung zur Baseline (SE)	1,15 (0,24)	1,03 (0,23)	0,12 [-0,49; 0,73]	0,691
TDI Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	134/266 (50,38)	111/249 (44,58)	1,26 [0,89; 1,79]	0,189
• ≥ 65 Jahre				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	205/196	201/194		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	6,35 (0,14)	6,36 (0,14)		
Veränderung zur Baseline (SE)	1,14 (0,27)	0,59 (0,28)	0,55 [-0,20; 1,29]	0,148
TDI Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	95/196 (48,47)	77/194 (39,69)	1,43 [0,96; 2,14]	0,082
Interaktionstests ^c				
TDI Gesamtsumme	p = 0,406			
TDI Responder	p = 0,646			
TDI Gesamtsumme: eine Zunahme des Gesamtwertes (positive Veränderung) spiegelt eine Abnahme der Dyspnoe wider				
ANCOVA Modell: Mittelwert nach Behandlung = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: TDI-Responder sind definiert als Patienten mit einer Zunahme um ≥ 1 Punkt im TDI zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05				
d: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.4-2.2, 2.5-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt TDI ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.4.3 Endpunkt: TDI – nach Krankheitsschwere

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stufe * ICS-Gebrauch)

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Krankheitsschwere (post-hoc definiert)				
COPD Stufe ≤ II mit ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	100/98	78/74		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	6,72 (0,19)	6,56 (0,23)		
Veränderung zur Baseline (SE)	1,19 (0,38)	0,55 (0,48)	0,64 [-0,68; 1,96]	0,336
TDI Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	41/98 (41,84)	26/74 (35,14)	1,33 [0,71; 2,49]	0,374
COPD Stufe ≤ II ohne ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	168/163	177/175		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	7,26 (0,14)	6,83 (0,13)		
Veränderung zur Baseline (SE)	1,48 (0,29)	1,28 (0,29)	0,20 [-0,59; 0,99]	0,614
TDI Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	88/163 (53,99)	89/175 (50,86)	1,13 [0,74; 1,74]	0,565
COPD Stufe ≥ III mit ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	99/94	105/98		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	5,35 (0,19)	5,61 (0,23)		
Veränderung zur Baseline (SE)	0,01 (0,44)	0,43 (0,41)	-0,41 [-1,64; 0,81]	0,502

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
TDI Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	38/94 (40,43)	38/98 (38,78)	1,07 [0,60; 1,92]	0,815
• COPD Stufe ≥ III ohne ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	96/95	94/92		
TDI Gesamtsumme (SE)			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	6,19 (0,20)	6,21 (0,21)		
Veränderung zur Baseline (SE)	1,59 (0,42)	0,57 (0,41)	1,02 [-0,17; 2,20]	0,092
TDI Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	54/95 (56,84)	35/92 (38,04)	2,14 [1,19; 3,86]	0,011
Interaktionstests ^c				
TDI Gesamtsumme	p = 0,356			
TDI Responder	p = 0,305			
TDI Gesamtsumme: eine Zunahme des Gesamtwertes (positive Veränderung) spiegelt eine Abnahme der Dyspnoe wider				
ANCOVA Modell: Wert an V7 = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: TDI-Responder sind definiert als Patienten mit einer Zunahme um ≥ 1 Punkt im TDI zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05				
d: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.4-2.5, 2.5-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt TDI ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b	
COPD-Stufe (post-hoc definiert)				
• COPD Stufe ≤ II				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	268/261	255/249		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	7,05 (0,11)	6,75 (0,12)		
Veränderung zur Baseline (SE)	1,21 (0,22)	0,99 (0,24)	0,22 [-0,39; 0,82]	0,477
TDI Responder ^a n/N' (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	129/261 (49,43)	115/249 (46,18)	1,14 [0,80; 1,61]	0,464
• COPD Stufe ≥ III				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	195/189	199/190		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	5,76 (0,14)	5,89 (0,16)		
Veränderung zur Baseline (SE)	0,82 (0,30)	0,25 (0,29)	0,56 [-0,21; 1,33]	0,153
TDI Responder ^a n/N' (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	92/189 (48,68)	73/190 (38,42)	1,52 [1,01; 2,29]	0,045
Interaktionstests ^c				
TDI Gesamtsumme	p = 0,389			
TDI Responder	p = 0,292			
TDI Gesamtsumme: eine Zunahme des Gesamtwertes (positive Veränderung) spiegelt eine Abnahme der Dyspnoe wider				
ANCOVA Modell: Mittelwert nach Behandlung = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: TDI-Responder sind definiert als Patienten mit einer Zunahme um ≥ 1 Punkt im TDI zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05				
d: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.4-2.3, 2.5-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt TDI ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das COPD-Stufe der Patienten.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b	
ICS-Gebrauch (post-hoc definiert)				
• ICS-Gebrauch: Nein				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	275/268	274/270		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	6,90 (0,12)	6,60 (0,12)		
Veränderung zur Baseline (SE)	1,65 (0,23)	0,99 (0,23)	0,66 [0,08; 1,24]	0,027
TDI Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	149/268 (55,60)	124/270 (45,93)	1,47 [1,05; 2,07]	0,026
• ICS-Gebrauch: Ja				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	201/194	184/173		
TDI Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	6,03 (0,14)	6,02 (0,17)		
Veränderung zur Baseline (SE)	0,62 (0,28)	0,42 (0,30)	0,21 [-0,56; 0,97]	0,596
TDI Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	80/194 (41,24)	64/173 (36,99)	1,20 [0,78; 1,82]	0,407
Interaktionstests ^c				
TDI Gesamtsumme	p = 0,189			
TDI Responder	p = 0,447			
TDI Gesamtsumme: eine Zunahme des Gesamtwertes (positive Veränderung) spiegelt eine Abnahme der Dyspnoe wider				
ANCOVA Modell: Mittelwert nach Behandlung = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: TDI-Responder sind definiert als Patienten mit einer Zunahme um ≥ 1 Punkt im TDI zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05				
d: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.4-2.4, 2.5-4				

Der Interaktionstest für die TDI-Gesamtsumme ergab einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Therapieeffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten. Bei den Patienten ohne ICS zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von QVA149 gegenüber Tiotropium + Formoterol, während der Gruppenunterschied bei Patienten mit ICS nicht statistisch signifikant war, jedoch in die gleiche Richtung ging.

Für die TDI-Responder ergab der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Sowohl bezüglich der TDI-Gesamtsumme als auch der Responder-Rate zeigte sich ein stärker ausgeprägter Effekt zugunsten von QVA149 in der Gruppe der Patienten ohne ICS, wo er statistische Signifikanz erreichte. In der Gruppe der Patienten mit ICS ging der Effekt zwar in die gleiche Richtung, war jedoch nicht mehr signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.5 Endpunkt: COPD Assessment Test (CAT) – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt CAT

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Der CAT ist ein neu entwickelter, validierter Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung des Alltages durch die COPD-Erkrankung der betroffenen Patienten und wie sich diese im Laufe der Zeit verändert. Der Fragebogen besteht aus 8 Fragen, die von den Patienten auf einer Skala von 0 – 5 bewertet werden müssen. Es wird ein Summenscore gebildet, wobei ein Summenscore von 0 keine Beeinträchtigung und ein Summenscore von 40 eine maximale Beeinträchtigung des Patienten durch die COPD-Erkrankung bedeutet (17). Patienten mit einer Veränderung von ≥ 2 Punkten im CAT werden als CAT-Responder angesehen (18, 19). In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: - Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline Für dieses Dossier wurde zusätzlich analysiert: - Anzahl an Patienten mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte im CAT werden als CAT-Responder angesehen (Responder-Analyse).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt CAT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	Nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CAT wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt

und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

4.3.1.3.2.5.1 Endpunkt: CAT – nach Geschlecht

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Geschlecht (post-hoc definiert)				
• männlich				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	317/316	298/298		
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	17,45 (0,40)	16,85 (0,40)		
Veränderung zur Baseline (SE)	0,06 (0,33)	0,43 (0,34)	-0,36 [-1,23; 0,50]	0,407
CAT-Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	123/316 (38,92)	96/298 (32,21)	1,34 [0,96; 1,87]	0,084
• weiblich				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	159/158	160/160		
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	18,39 (0,53)	19,21 (0,57)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-0,97 (0,51)	0,27 (0,49)	-1,24 [-2,60; 0,11]	0,071
CAT-Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	70/158 (44,30)	64/160 (40,00)	1,19 [0,76; 1,87]	0,438
Interaktionstests ^c				
CAT-Gesamtsumme	p = 0,144			
CAT-Responder	p = 0,680			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b
CAT-Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Abnahme der COPD-bedingten Beeinträchtigung des Alltages der Patienten wider ANCOVA Modell: Differenz = Baselinewert, Zentrum, Behandlung Anzahl der Patienten im Modell: Patienten haben mindestens eine Beurteilung an Baseline OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: CAT-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte im CAT zwischen Baseline und Studienende b: Statistisch signifikant ab $< 0,05$ c: Hinweis auf Interaktion ab $< 0,2$ Beleg für Interaktion ab $< 0,05$ d: SE aus SD berechnet ($SE = SD/\sqrt{n}$) Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.6-2.1, 2.7-4			

Der Interaktionstest für die CAT-Gesamtsumme ergab einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Therapieeffektes durch das Geschlecht der Patienten. Der Gruppenunterschied zugunsten von QVA149 war bei den weiblichen Patienten deutlicher ausgeprägt als bei den männlichen, jedoch statistisch nur ein Trend.

Für die Responder-Analyse ergab der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.5.2 Endpunkt: CAT – nach Alter

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b	
Alter (post-hoc definiert)				
• < 65 Jahre				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	271/269	257/257		
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	18,26 (0,42)	18,60 (0,45)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-0,24 (0,39)	0,09 (0,38)	-0,33 [-1,32; 0,66]	0,513
CAT-Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	125/269 (46,47)	99/257 (38,52)	1,39 [0,98; 1,96]	0,066
• ≥ 65 Jahre				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	205/205	201/201		
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	17,12 (0,49)	16,49 (0,48)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-0,26 (0,45)	0,64 (0,46)	-0,91 [-2,12; 0,31]	0,142
CAT-Responder ^a n/N ^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	68/205 (33,17)	61/201 (30,35)	1,14 [0,75; 1,73]	0,542
Interaktionstests ^c				
CAT-Gesamtsumme	p = 0,995			
CAT-Responder	p = 0,481			
CAT-Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Abnahme der COPD-bedingten Beeinträchtigung des Alltages der Patienten wider				
ANCOVA Modell: Differenz = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: CAT-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte im CAT zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05				
d: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.6-2.2, 2.7-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt CAT ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.5.3 Endpunkt: CAT – nach Krankheitsschwere

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stufe * ICS-Gebrauch)

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Krankheitsschwere (post-hoc definiert)				
• COPD Stufe ≤ II mit ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	100/99	78/78		
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	18,48 (0,70)	17,23 (0,83)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-0,47 (0,71)	-0,44 (0,87)	-0,04 [-2,46; 2,38]	0,975
CAT-Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	43/99 (43,43)	27/78 (34,62)	1,45 [0,78; 2,69]	0,236
• COPD Stufe ≤ II ohne ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	168/168	177/177		
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	16,72 (0,53)	16,97 (0,50)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-0,64 (0,46)	0,14 (0,47)	-0,78 [-2,04; 0,48]	0,225
CAT-Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	71/168 (42,26)	61/177 (34,46)	1,39 [0,90; 2,16]	0,138
• COPD Stufe ≥ III mit ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	99/99	105/105		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	19,12 (0,73)	18,69 (0,76)		
Veränderung zur Baseline (SE)	1,72 (0,70)	0,32 (0,63)	1,40 [-0,49; 3,29]	0,146
CAT-Responder ^a n/N‘ (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	26/99 (26,26)	41/105 (39,05)	0,56 [0,31; 1,01]	0,055
• COPD Stufe ≥ III ohne ICS				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	96/95	94/94		
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	17,67 (0,70)	18,13 (0,72)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-1,40 (0,54)	0,56 (0,53)	-1,96 [-3,50; -0,43]	0,013
CAT-Responder ^a n/N‘ (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	46/95 (48,42)	31/94 (32,98)	1,91 [1,05; 3,45]	0,033
Interaktionstests ^c				
CAT-Gesamtsumme	p = 0,085			
CAT-Responder	p = 0,023			
CAT-Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Abnahme der COPD-bedingten Beeinträchtigung des Alltages der Patienten wider				
ANCOVA Modell: Differenz = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen				
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: CAT-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte im CAT zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05				
d: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.6-2.5, 2.7-4				

Der Interaktionstest für die CAT-Gesamtsumme ergab einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Therapieeffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten. In der Gruppe der Patienten mit schwer ausgeprägter COPD ohne ICS-Anwendung zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von QVA149 gegenüber der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol. In allen anderen Gruppen zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Für die Responder-Analyse ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten. In der Gruppe der Patienten mit schwer ausgeprägter COPD ohne ICS-Anwendung zeigte sich eine statistisch signifikante

Überlegenheit von QVA149 gegenüber der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol. In allen anderen Gruppen zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Sowohl bezüglich der CAT-Gesamtsumme als auch der Responder-Rate zeigte sich ein stärker ausgeprägter Effekt zugunsten von QVA149 in der Gruppe der Patienten ohne ICS, wo er statistische Signifikanz erreichte. In der Gruppe der Patienten mit ICS zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
COPD-Stufe (post-hoc definiert)				
• COPD-Stufe ≤ II				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	268/267	255/255		
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	17,37 (0,42)	17,05 (0,43)		
Veränderung zur Baseline (SE)	-0,47 (0,38)	0,15 (0,41)	-0,62 [-1,63; 0,40]	0,234
CAT-Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	114/267 (42,70)	88/255 (34,51)	1,41 [0,99; 2,02]	0,056
• COPD-Stufe ≥ III				
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	195/194	199/199		
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]	
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	18,41 (0,51)	18,42 (0,52)		
Veränderung zur Baseline (SE)	0,33 (0,47)	0,75 (0,44)	-0,42 [-1,60; 0,76]	0,484
CAT-Responder^a n/N^c (%)			OR [95 % KI]	
Patienten mit Ereignis	72/194 (37,11)	72/199 (36,18)	1,04 [0,69; 1,57]	0,848
Interaktionstests ^c				
CAT-Gesamtsumme	p = 0,864			
CAT-Responder	p = 0,269			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b
CAT-Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Abnahme der COPD-bedingten Beeinträchtigung des Alltages der Patienten wider ANCOVA Modell: Differenz = Baselinewert, Zentrum, Behandlung Anzahl der Patienten im Modell: Patienten ohne validen Baseline-Wert wurden ausgeschlossen OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: CAT-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte im CAT zwischen Baseline und Studienende b: Statistisch signifikant ab $< 0,05$ c: Hinweis auf Interaktion ab $< 0,2$ Beleg für Interaktion ab $< 0,05$ d: SE aus SD berechnet ($SE = SD/\sqrt{n}$) Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.6-2.3, 2.7-4			

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt CAT ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das COPD-Stufe der Patienten.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt CAT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	p-Wert ^b
ICS-Gebrauch (post-hoc definiert)			
ICS-Gebrauch: Nein			
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	275/274	274/274	
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	16,97 (0,41)	17,41 (0,41)	
Veränderung zur Baseline (SE)	-1,03 (0,35)	0,18 (0,36)	-1,21 [-2,10; -0,31]
CAT-Responder^a n/N' (%)			OR [95 % KI]
Patienten mit Ereignis	123/274 (44,89)	92/274 (33,58)	1,61 [1,14; 2,28]
ICS-Gebrauch: Ja			
Anzahl Patienten im FAS/im Modell	201/200	184/184	
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95 % KI]
Mittelwert zur Baseline (SE) ^d	18,86 (0,50)	18,07 (0,56)	
Veränderung zur Baseline (SE)	0,39 (0,47)	-0,11 (0,50)	0,50 [-0,75; 1,75]
CAT-Responder^a n/N' (%)			OR [95 % KI]

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol		p-Wert ^b
Patienten mit Ereignis	70/200 (35,00)	68/184 (36,96)	0,92 [0,60; 1,40]	0,690
Interaktionstests ^c				
CAT-Gesamtsumme	p = 0,037			
CAT-Responder	p = 0,042			
CAT-Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Abnahme der COPD-bedingten Beeinträchtigung des Alltages der Patienten wider				
ANCOVA Modell: Differenz = Baselinewert, Zentrum, Behandlung				
Anzahl der Patienten im Modell: Patienten haben mindestens eine Beurteilung an Baseline				
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt.				
KI: Konfidenz-Intervall				
a: CAT-Responder sind definiert als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte im CAT zwischen Baseline und Studienende				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05				
d: SE aus SD berechnet (SE = SD/√n)				
Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.6-2.4, 2.7-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt CAT ergaben Belege für eine mögliche Modifikation des Therapieeffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten. In der Gruppe der Patienten ohne ICS schnitt die Therapie mit QVA149 sowohl bezüglich der CAT-Gesamtsumme als auch der CAT-Responder signifikant besser ab. In der Gruppe der Patienten mit ICS zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.6 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite mittels nicht-zielgesteuerter Fragestellung durch den Arzt erfragt. Zudem konnten unerwünschte Ereignisse auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen festgestellt werden. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: • Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (inklusive COPD-Exazerbationen) • Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (inklusive COPD-Exazerbationen) • Anzahl an Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (inklusive COPD-Exazerbationen) • Anzahl an Patienten mit relevanten unerwünschten Ereignissen Als „relevant“ wurden solche Ereignisse definiert, die im Risk-Management-Plan als identifizierte oder potenzielle Risiken gelistet sind (siehe Angaben zum Risk-Management-Plan in Modul 3).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	Ja	Nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde

adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

Für den Endpunkt Relevante unerwünschte Ereignisse wurden in der Studienpopulation nur Einzelfälle beobachtet, so dass eine Subgruppenanalyse nicht zielführend ist.

4.3.1.3.2.6.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
Geschlecht (post-hoc definiert)				
• männlich				
Anzahl Patienten im SAF	317	298		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	154 (48,58)	143 (47,99)	1,02 [0,75; 1,41]	0,883
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	21 (6,62)	22 (7,38)	0,89 [0,48; 1,66]	0,713
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	22 (6,94)	16 (5,37)	1,31 [0,68; 2,56]	0,420
• weiblich				
Anzahl Patienten im SAF	159	160		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	87 (54,72)	83 (51,88)	1,12 [0,72; 1,74]	0,611
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	16 (10,06)	12 (7,50)	1,38 [0,63; 3,03]	0,421
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	14 (8,81)	12 (7,50)	1,19 [0,53; 2,67]	0,671
Interaktionstests^c				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	p = 0,744			
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	p = 0,390			
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	p = 0,853			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.8-4, 2.9-4, 2.10-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.6.2 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – nach Alter

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
Alter (post-hoc definiert)				
• < 65 Jahre				
Anzahl Patienten im SAF	271	257		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	145 (53,51)	123 (47,86)	1,25 [0,89; 1,77]	0,195
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	20 (7,38)	16 (6,23)	1,20 [0,61; 2,37]	0,600
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	17 (6,27)	11 (4,28)	1,50 [0,69; 3,27]	0,310
• ≥ 65 Jahre				
Anzahl Patienten im SAF	205	201		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	96 (46,83)	103 (51,24)	0,84 [0,57; 1,24]	0,374
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	17 (8,29)	18 (8,96)	0,92 [0,46; 1,84]	0,812
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	19 (9,27)	17 (8,46)	1,11 [0,56; 2,20]	0,774
Interaktionstests ^c				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	p = 0,128			
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	p = 0,591			
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	p = 0,567			
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.8-4, 2.9-4, 2.10-4				

Für den Gesamtanteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen weist der Interaktionstest auf eine Modifikation des Therapieeffekts durch das Alter der Patienten hin. In der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre zeigte sich unter QVA149 ein numerisch höherer Anteil an Patienten, die ein unerwünschtes Ereignis entwickelten, während sich in der Subgruppe ≥ 65 Jahre ein numerisch höherer Anteil bei den mit Tiotropium + Formoterol behandelten Patienten fand.

Die übrigen Interaktionstests ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Auch innerhalb der einzelnen Subgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen QVA149 und der Behandlung mit Tiotropium + Formoterol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.6.3 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – nach Krankheitsschwere

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stufe * ICS-Gebrauch)

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
Krankheitsschwere (post-hoc definiert)				
• COPD Stufe ≤ II mit ICS				
Anzahl Patienten im SAF	100	78		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	56 (56,00)	37 (47,44)	1,41 [0,78; 2,57]	0,259
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	9 (9,00)	4 (5,13)	1,83 [0,54; 6,23]	0,332
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	8 (8,00)	3 (3,85)	2,17 [0,55; 8,56]	0,265
• COPD Stufe ≤ II ohne ICS				
Anzahl Patienten im SAF	168	177		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	82 (48,81)	78 (44,07)	1,21 [0,79; 1,85]	0,378
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	10 (5,95)	11 (6,21)	0,96 [0,39; 2,32]	0,919
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	12 (7,14)	7 (3,95)	1,87 [0,71; 4,88]	0,202
• COPD Stufe ≥ III mit ICS				
Anzahl Patienten im SAF	99	105		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	58 (58,59)	66 (62,86)	0,84 [0,47; 1,47]	0,533
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	10 (10,10)	15 (14,29)	0,67 [0,29; 1,59]	0,366
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	9 (9,09)	10 (9,52)	0,95 [0,37; 2,46]	0,915

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
• COPD Stufe $\geq$ III ohne ICS Anzahl Patienten im SAF 96 94 Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	41 (42,71)	42 (44,68)	0,92 [0,52; 1,64]	0,784
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	7 (7,29)	3 (3,19)	2,39 [0,59; 9,60]	0,220
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	6 (6,25)	8 (8,51)	0,72 [0,24; 2,17]	0,553
Interaktionstests ^c Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen) p = 0,546 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen) p = 0,358 Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen) p = 0,455				
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab $< 0,05$ c: Hinweis auf Interaktion ab $< 0,2$ Beleg für Interaktion ab $< 0,05$ Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.8-4, 2.9-4, 2.10-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheits-schwere der Patienten.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
COPD-Stufe (post-hoc definiert)				
• COPD-Stufe ≤ II				
Anzahl Patienten im SAF	268	255		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	138 (51,49)	115 (45,10)	1,29 [0,92; 1,82]	0,144
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	19 (7,09)	15 (5,88)	1,22 [0,61; 2,46]	0,576
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	20 (7,46)	10 (3,92)	1,98 [0,90; 4,32]	0,087
• COPD-Stufe ≥ III				
Anzahl Patienten im SAF	195	199		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	99 (50,77)	108 (54,27)	0,87 [0,58; 1,29]	0,487
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	17 (8,72)	18 (9,05)	0,96 [0,48; 1,93]	0,909
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	15 (7,69)	18 (9,05)	0,84 [0,41; 1,72]	0,629
Interaktionstests ^c				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	p = 0,138			
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	p = 0,633			
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	p = 0,112			
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.8-4, 2.9-4, 2.10-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergaben hinsichtlich der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse sowie der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die COPD-Stufe der Patienten. Bei Patienten mit COPD der Stufe $\leq$ II traten unter Behandlung mit QVA149 etwas mehr UE und auch UE-bedingte Studienabbrüche auf als unter Behandlung mit Tiotropium + Formoterol. In der Gruppe der Patienten mit COPD der Stufe $\geq$ III verhielt es sich eher umgekehrt. Der Gruppenunterschied war jedoch in keinem Fall statistisch signifikant.

Bezüglich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab der Interaktionstest keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die COPD-Stufe der Patienten.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
ICS-Gebrauch (post-hoc definiert)				
• ICS-Gebrauch: Nein				
Anzahl Patienten im SAF	275	274		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	127 (46,18)	122 (44,53)	1,07 [0,76; 1,50]	0,697
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	18 (6,55)	15 (5,47)	1,21 [0,60; 2,46]	0,598
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	19 (6,91)	15 (5,47)	1,28 [0,64; 2,58]	0,487
• ICS-Gebrauch: Ja				
Anzahl Patienten im SAF	201	184		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	114 (56,72)	104 (56,52)	1,01 [0,67; 1,51]	0,969
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	19 (9,45)	19 (10,33)	0,91 [0,46; 1,78]	0,774
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	17 (8,46)	13 (7,07)	1,22 [0,57; 2,58]	0,611

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
Interaktionstests ^c				
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)		0,826		
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)		0,562		
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)		0,919		
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertungen Tabellen 2.8-4, 2.9-4, 2.10-4				

Die durchgeführten Interaktionstests zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.7 Endpunkt: Krankenhausaufenthalte – RCT

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Krankenhausaufenthalte

Studie	Operationalisierung
QUANTIFY	Informationen zu Krankenhausaufenthalten wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert: - Anzahl an Krankenhausaufenthalten jedweder Ursache (inklusive COPD Exazerbationen) (nicht im Dossier dargestellt). Für dieses Dossier zusätzlich analysiert: - Anteil an Patienten mit Krankenhausaufenthalt. Auf die Darstellung der Anzahl der Krankenhausaufenthalte wurde im Dossier verzichtet, da dieser Endpunkt maßgeblich durch die Änderungen aufgrund von Amendment 2 zum Prüfplan beeinflusst wurde. Bis zum Inkrafttreten dieses Amendments wurden Patienten mit Exazerbation aus der Studie ausgeschlossen. Da schwere Exazerbationen durch einen Krankenhausaufenthalt gekennzeichnet sind, ist von einer Auswirkung des Amendments auf diesen Endpunkt auszugehen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankenhausaufenthalte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QUANTIFY	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte wurde in der Studie QUANTIFY als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde

adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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.

4.3.1.3.2.7.1 Endpunkt: Krankenhausaufenthalte – nach Geschlecht

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Geschlecht

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
Geschlecht (post-hoc definiert)				
• männlich				
Anzahl Patienten im SAF	317	298		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	18 (5,68)	21 (7,05)	0,79 [0,41; 1,52]	0,487
• weiblich				
Anzahl Patienten im SAF	159	160		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	14 (8,81)	11 (6,88)	1,31 [0,57; 2,99]	0,523
Interaktionstest ^c				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	p = 0,351			
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertung Tabelle 2.15-2.1				

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache ergab keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.7.2 Endpunkt: Krankenhausaufenthalte – nach Alter

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Alter

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
Alter (post-hoc definiert)				
• < 65 Jahre				
Anzahl Patienten im SAF	271	257		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	19 (7,01)	16 (6,23)	1,14 [0,57; 2,26]	0,717
• ≥ 65 Jahre				
Anzahl Patienten im SAF	205	201		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	13 (6,34)	16 (7,96)	0,78 [0,37; 1,68]	0,528
Interaktionstest ^c				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	p = 0,477			
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertung Tabelle 2.15-2.2				

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.2.7.3 Endpunkt: Krankenhausaufenthalte – nach Krankheitsschwere

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach Krankheitsschwere (COPD Stufe * ICS-Gebrauch)

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
Krankheitsschwere (post-hoc definiert)				
• COPD Stufe ≤ II mit ICS				
Anzahl Patienten im SAF	100	78		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	7 (7,00)	4 (5,13)	1,39 [0,39; 4,98]	0,609
• COPD Stufe ≤ II ohne ICS				
Anzahl Patienten im SAF	168	177		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	10 (5,95)	9 (5,08)	1,18 [0,47; 2,99]	0,724
• COPD Stufe ≥ III mit ICS				
Anzahl Patienten im SAF	99	105		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	7 (7,07)	15 (14,29)	0,46 [0,18; 1,18]	0,105
• COPD Stufe ≥ III ohne ICS				
Anzahl Patienten im SAF	96	94		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	7 (7,29)	3 (3,19)	2,39 [0,59; 9,60]	0,220

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
Interaktionstest ^c				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache		p = 0,208		
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertung Tabelle 2.15-2.5				

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache ergab keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach COPD-Stufe

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95% KI]	p-Wert ^b
COPD-Stufe (post-hoc definiert)				
COPD-Stufe ≤ II				
Anzahl Patienten im SAF	268	255		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	17 (6,34)	13 (5,10)	1,26 [0,60; 2,66]	0,541
COPD-Stufe ≥ III				
Anzahl Patienten im SAF	195	199		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	14 (7,18)	18 (9,05)	0,78 [0,37; 1,61]	0,499
Interaktionstest ^c				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache		p = 0,363		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95% KI]	p-Wert ^b
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertung Tabelle 2.15-2.3				

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache ergab keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das COPD-Stufe der Patienten.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Subgruppenanalyse Endpunkt Krankenhausaufenthalte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nach ICS-Gebrauch

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
QUANTIFY	QVA149	Tiotropium+ Formoterol	OR ^a [95% KI]	p-Wert ^b
ICS-Gebrauch (post-hoc definiert)				
• ICS-Gebrauch: Nein				
Anzahl Patienten im SAF	275	274		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	18 (6,55)	13 (4,74)	1,41 [0,67; 2,93]	0,363
• ICS-Gebrauch: Ja				
Anzahl Patienten im SAF	201	184		
Patienten mit Ereignis n(%)				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	14 (6,97)	19 (10,33)	0,65 [0,32; 1,34]	0,243
Interaktionstest ^c				
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	p = 0,142			
OR: Odds ratio, geschätzt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als fester Effekt. KI: Konfidenz-Intervall a: Auf die Darstellung des OR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab < 0,05 c: Hinweis auf Interaktion ab <0,2 Beleg für Interaktion ab <0,05 Quellen: Studie QUANTIFY Zusatzauswertung Tabelle 2.15-2.4				

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache ergab einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten. Während die Anzahl der Krankenhausaufenthalte unter Therapie mit QVA149 in beiden Subgruppen etwa gleich war, traten unter Therapie mit Tiotropium + Formoterol bei Patienten ohne ICS weniger Hospitalisierungen auf als bei Patienten mit ICS. Der Behandlungsunterschied war jedoch in keiner Subgruppe statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der QUANTIFY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich QVA149 gegen Tiotropium + Formoterol vorliegen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie QUANTIFY) stellen sich wie folgt dar:

Bei statistisch signifikant stärkerer Erhöhung der Einsekundenkapazität (FEV₁) war Ultibro® Breezhaler® der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol in folgendem Endpunkt überlegen:

- **TDI Focal Score Responder-Rate:**
Mit dem Fragebogen TDI wird die Atemnot der Patienten gemessen. Die Atemnot ist ein Hauptsymptom der COPD und stellt für den Patienten eine große Belastung dar. Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung ihrer Atemnot (entspricht einer Zunahme der TDI-Gesamtsumme um mindestens 1 Punkt) unter Ultibro® Breezhaler® war **signifikant höher** als die Responder-Rate unter Tiotropium + Formoterol: 49,57 % vs. 42,44 %; OR: 1,33 (95 %-KI: [1,03; 1,73]); p = 0,032.

Ein statistischer Trend zur Überlegenheit von Ultibro® Breezhaler® gegenüber der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol zeigte sich in folgenden Endpunkten:

- **TDI Focal Score Gesamtsumme:**
Hinsichtlich der TDI-Gesamtsumme fand sich eine stärkere Verbesserung der Atemnot bei den mit Ultibro® Breezhaler® behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten mit Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol: Veränderung zur Baseline: 1,13 vs. 0,75 Punkte; Differenz: 0,38 (95 %-KI: [-0,06; 0,82]); p = 0,087.
- **CAT-Responder-Rate:**
Mit dem Fragebogen CAT wird die Beeinträchtigung des Alltags der COPD-Patienten aufgrund ihrer Erkrankung gemessen.
Unter Ultibro® Breezhaler® erreichten mehr Patienten als unter der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol das Kriterium einer klinisch relevanten Verbesserung (definiert als Reduktion im CAT um mindestens 2 Punkte): 40,72 % vs. 34,93 %; OR: 1,28 (95 %-KI: [0,98; 1,67]); p = 0,069.

In allen weiteren Endpunkten zur Wirksamkeit und Lebensqualität (CAT-Gesamtsumme, Anzahl und Ausmaß der Exazerbationen, SGRQ) war Ultibro® Breezhaler® der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol numerisch überlegen.

Als Kriterium für die Responder-Analyse wurde jeweils der klinisch relevante Unterschied (MCID) angesetzt. Dieses Vorgehen entspricht den Methoden des IQWiG (3) und wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert (4).

Die Atemnot der COPD-Patienten stellt eine besondere Einschränkung der Patienten dar. Die dadurch ausgelösten Erstickungsängste tragen maßgeblich zur Vermeidung von Anstrengung und somit zu einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei. In der Folge wird die Lebensqualität reduziert. Die krankheitsbedingte Beeinträchtigung des Alltags führt zusätzlich zu einer weiteren Reduktion der Lebensqualität. Die Patienten geraten in einen Teufelskreis aus Inaktivität und körperlicher Dekonditionierung, welcher zu Schwäche, Depression, pulmonaler Kachexie und erhöhter Infektanfälligkeit führen kann. Exazerbationen aggravierend den Krankheitsverlauf und letztendlich kann dies zu einer erhöhten Mortalität führen. Ultibro® Breezhaler® wirkt mit seinem Wirksamkeitsprofil dieser „Abwärtsspirale“ (5, 6) entgegen: Vor allem die Verbesserung der Atemnot und Stabilisierung der Belastbarkeit im Alltag und damit Beibehaltung der Lebensqualität werden in diesem Ausmaß mit den vorhandenen Standardtherapien nicht erreicht. Ultibro® Breezhaler® trägt somit essenziell zum Wohlbefinden der Patienten bei.

Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte (Unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthalte) sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Ultibro® Breezhaler® und der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol nachweisbar.

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen eindeutigen Beleg für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten. In der Gruppe der Patienten ohne ICS zeigte sich ein stärker ausgeprägter Effekt zugunsten von Ultibro® Breezhaler® bezüglich Lebensqualität (SGRQ), Dyspnoe (TDI) und Beeinträchtigung des Alltags (CAT). Im TDI und im CAT erreichte dieser Unterschied statistische Signifikanz. In der Gruppe der Patienten, die zusätzlich ICS einnahmen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ultibro® Breezhaler® und der Vergleichstherapie aus Tiotropium + Formoterol.

Zusätzlich traten bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) unter Ultibro® Breezhaler® signifikant weniger Exazerbationen auf als bei Patienten unter Tiotropium + Formoterol.

Die Subgruppenanalysen, die einen Hinweis oder Beleg für Interaktion ergaben, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

Subgruppen		Interaktionstest	Gruppe 1		Gruppe 2	
Geschlecht			männlich		weiblich	
TDI-Responder		Hinweis	+		=	
CAT-Gesamtsumme		Hinweis	=		(+)	
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)		Hinweis	=		=	
Alter			< 65 Jahre		≥ 65 Jahre	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation		Hinweis	=		+	
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation		Hinweis	=		+	
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation		Beleg	=		+	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)		Beleg	=		+	
Krankheitsschwere			Stufe ≤ II		Stufe ≥ III	
			ICS	Ohne ICS	ICS	Ohne ICS
CAT-Gesamtsumme		Hinweis	=	=	=	+
CAT-Responder		Beleg	=	=	(+)	+
COPD Schweregrad			Stufe ≤ II		Stufe ≥ III	
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)		Hinweis	=		=	
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)		Hinweis	(-)		=	
ICS-Gebrauch			ICS		Ohne ICS	
TDI Gesamtsumme		Hinweis	=		+	
CAT-Gesamtsumme		Beleg	=		+	
CAT-Responder		Beleg	=		+	
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache		Hinweis	=		=	
+	Ultibro® Breezhaler® signifikant besser (p < 0,05)					
(+)	Ultibro® Breezhaler® tendenziell besser (0,05 < p < 0,1)					
=	kein Unterschied zwischen den Behandlungen (p > 0,1)					
(-)	Ultibro® Breezhaler® tendenziell schlechter (0,05 < p < 0,1)					
-	Ultibro® Breezhaler® signifikant schlechter (p < 0,05)					

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ultibro® Breezhaler® mit der gewählten Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium + Formoterol nur eine Studie zur Verfügung stand.

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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 3 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 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-90: 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)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Nicht zutreffend. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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. Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

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-G. 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-G.

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend.

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.

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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

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.

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich wurde ausschließlich ein RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die Studiendaten sind aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ und erlauben somit eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels. In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Mortalität und Morbidität erhoben. Die Studiendauer des ausgewählten RCT beträgt 26 Wochen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Die Aussagekraft der oben genannten RCT ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

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. 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 Ultibro® Breezhaler® ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse (siehe Tabelle 4-95) für Patienten der COPD-Schweregradstufen II – III ein medizinischer Nutzen und ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + Formoterol.

Gemäß G-BA Verfahrensordnung liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (...) erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, (...) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“.

In der Studie QUANTIFY (Evidenzstufe 1b) zeigte sich Ultibro® Breezhaler® der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol hinsichtlich der Linderung der Dyspnoe (gemessen anhand des TDI Focal Score) überlegen. Ein Trend zur Überlegenheit zeigte sich hinsichtlich der COPD-bedingten Einschränkungen des Alltags (gemessen anhand des Fragebogens CAT).

Die Atemnot der COPD-Patienten stellt eine besondere Einschränkung der Patienten dar. Die dadurch ausgelösten Erstickungsängste tragen maßgeblich zur Vermeidung von Anstrengung und somit zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei. In der Folge wird die Lebensqualität reduziert. Zu einer weiteren Reduktion der Lebensqualität führt zusätzlich die krankheitsbedingte Beeinträchtigung des Alltags. Die Patienten geraten in einen Teufelskreis aus Inaktivität und körperlicher Dekonditionierung, welcher zu Schwäche, Depression, pulmonaler Kachexie und erhöhter Infektanfälligkeit führen kann. Exazerbationen aggravierend den Krankheitsverlauf und letztendlich kann dies zu einer erhöhten Mortalität führen. Ultibro® Breezhaler® wirkt mit seinem Wirksamkeitsprofil dieser „Abwärtsspirale“ (5, 6) entgegen: Vor allem die Verbesserung der Atemnot und aufrechterhaltene Belastbarkeit im Alltag und damit Beibehaltung der Lebensqualität werden in diesem Ausmaß mit den vorhandenen Standardtherapien nicht erreicht. Ultibro® Breezhaler® trägt somit essenziell zum Wohlbefinden der Patienten bei.

In allen übrigen Endpunkten zur Wirksamkeit war Ultibro® Breezhaler® der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol numerisch überlegen, ohne dass jedoch statistische Signifikanz erreicht wurde.

Der therapeutische Effekt unterlag keiner Modifikation durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten, somit ist der Zusatznutzen für alle COPD-Patienten der Stufen II-III valide.

Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte (Unerwünschte Ereignisse, Krankenhaus-

aufenthalte) sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Ultibro® Breezhaler® und der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol nachweisbar. Auch in den sicherheitsrelevanten Endpunkten und der Mortalität fanden sich keine Hinweise oder Belege für eine Modifikation der Ergebnisse durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-95: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

Endpunkt	Zusatznutzen Ultibro® Breezhaler® vs. Tiotropium + Formoterol
Lebensqualität	
• SGRQ-C	=
Mortalität	
• Todesfälle, gesamt	=
• Todesfälle, COPD-bedingt	=
Morbidität	
• Exazerbationen	=
• TDI	+
• CAT	(+)
• Unerwünschte Ereignisse (UE / SUE / Studienabbruch wegen UE)	=
• Krankenhausaufenthalte	=
+ Ultibro® Breezhaler® signifikant besser ($p < 0,05$)	
(+ Ultibro® Breezhaler® tendenziell besser ($0,05 < p < 0,1$))	
= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$)	

Für Patienten mit COPD der Stufe IV ist der Zusatznutzen **nicht quantifizierbar**:

Patienten mit COPD IV wurden in der klinischen Studie aufgrund der komplexen Therapiemodalitäten (z.B. Langzeitsauerstofftherapie, nicht-invasive Beatmung) nicht untersucht. Die Daten der QUANTIFY-Studie belegen, dass Ultibro® Breezhaler® die Atemnot der Patienten in klinisch relevantem Ausmaß und zudem signifikant stärker lindert als die Vergleichstherapie aus Tiotropium + Formoterol. Da die Atemnot der Patienten mit COPD der Stufe IV verglichen mit solchen der Stufe III zunimmt (7), ist davon auszugehen, dass auch diese Patienten mit schwerstgradiger COPD von einer Therapie mit dem Ultibro® Breezhaler® maßgeblich profitieren. Das Ausmaß des Therapieerfolgs bei Patienten mit COPD der Stufe IV kann mit den vorhandenen Daten zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht quantifiziert werden; deswegen wird für Patienten mit dieser Schweregradstufe ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen angenommen.

Für Patienten mit COPD der Stufe I wurde keine Nutzenbewertung durchgeführt. Vom G-BA wurde für diese Patientengruppe keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben. Zudem ist Ultibro® Breezhaler® für die Erhaltungstherapie zugelassen, die gemäß NVL bei Patienten der Stufe I nicht vorgesehen ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Stufe II	Beträchtlich
Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Stufe III	Beträchtlich
Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Stufe IV	Nicht quantifizierbar

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Für die in Modul 3 definierte zweckmäßige Vergleichstherapie Tiotropium + Formoterol lag eine direkte Vergleichsstudie zu Ultibro® Breezhaler® vor.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Nicht zutreffend.

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.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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:

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ 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.

Nicht zutreffend. Die dargestellten Surrogatparameter der spirometrischen Untersuchung (FEV₁, FVC) dienen lediglich der Unterstützung der Interpretation der patientenrelevanten Endpunkte und werden nicht für die Nutzenbewertung und die Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß herangezogen.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

QUANTIFY – QVA149ADE01 (Studie des pU, RCT – direkter Vergleich) (15),
Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT01574651] (31), ICTRP ID: [EUCTR2011-004870-26-DE] (32)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Novartis. Fachinformation Ultibro Breezhaler. 2013.
2. Bundesaerztekammer, Kassenaerztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD Langfassung - Version 1.9. 2012 [Zuletzt aktualisiert Januar 2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf>.
3. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 4.0. 2011 [Zuletzt aktualisiert 23.09.2011; abgerufen am 13.04.2013]; Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/nutzenbewertung.428.html?random=8f1f91>.
4. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 148 Acclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012 [Zuletzt aktualisiert 21.12.2012; abgerufen am 13.04.2013]; Abrufbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/41/#tab/nutzenbewertung>.
5. Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med. 2006;119(10 Suppl 1):32-7. Epub 2006/09/26.
6. ZuWallack R. How are you doing? What are you doing? Differing perspectives in the assessment of individuals with COPD. Copd. 2007;4(3):293-7. Epub 2007/08/31.
7. Mahler DA, Ward J, Waterman LA, McCusker C, Zuwallack R, Baird JC. Patient-reported dyspnea in COPD reliability and association with stage of disease. Chest. 2009;136(6):1473-9. Epub 2009/08/22.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2010 [Zuletzt aktualisiert 2010; abgerufen am 18.07.2013]; Abrufbar unter: <http://www.goldcopd.org>.
9. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;163(5):1256-76. Epub 2001/04/24.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-013 - Indacaterol + Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der COPD. Berlin: 2013 04.07.2013.
11. Jones PW, Forde Y. St. George's Respiratory Questionnaire for COPD Patients (SGRQ-C) - Manual Version 1.2. 2012 [Zuletzt aktualisiert 28 September 2012; abgerufen am 17.05.2013]; Abrufbar unter: http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/sgrq-c-manual-april-2012.pdf.

12. Meguro M, Barley EA, Spencer S, Jones PW. Development and Validation of an Improved, COPD-Specific Version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest*. 2007;132(2):456-63. Epub 2007/07/25.
13. Gillissen A, Buhl R, Kardos P, Puhan M, Rabe KF, Rothe T, et al. [Trial end-point in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): minimal clinically important difference]. *Pneumologie*. 2008;62(3):149-55.
14. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005;2(1):75-9.
15. Novartis. QVA149ADE01: A 26-week treatment, multicenter, randomized, parallel group, blinded study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium plus formoterol as an active control. 2013.
16. Witek TJ, Jr., Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J*. 2003;21(2):267-72.
17. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline LN. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-54.
18. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, Jefford H, Grant A, Lord VM, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax*. 2011;66(5):425-9.
19. Jones PW, Price D, van der Molen T. Role of clinical questionnaires in optimizing everyday care of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J ChronObstructPulmonDis*. 2011;6:289-96. doi: 10.2147/COPD.S18181. Epub; %2011 May 26.:289-96.
20. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority (CPMP/EWP/482/99). 2000 [Zuletzt aktualisiert 27 July 2000; abgerufen am 12.08.2013]; Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000366.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4.
21. IQWiG. Tiotropium bei COPD - Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (Auftrag A05-18, Version 1.0). 2010 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2010; abgerufen am 29.08.2013]; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05_18_tiotropiumbromid_bei_copd.1142.html.
22. Worth H, Buhl R, Cegla U, Crie CP, Gillissen A, Kardos P, et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment chronic obstructive bronchitis and pulmonary emphysema issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie]. *Pneumologie*. 2002;56(11):704-38. Epub 2002/11/21. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).
23. Hruby J, Butler J. Variability of routine pulmonary function tests. *Thorax*. 1975;30(5):548-53. Epub 1975/10/01.

24. Stanbrook MB, Corey M, Tullis DE. The repeatability of forced expiratory volume measurements in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2004;125(1):150-5. Epub 2004/01/14.
25. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60(6):480-7. Epub 2005/06/01.
26. IQWiG. Tiotropium bei COPD. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.06.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf.
27. MEDA Pharma. Fachinformation Novopulmon Novolizer. 2013.
28. Ratiopharm. Fachinformation Beclometason-ratio. 2007.
29. GlaxoSmithKline. Fachinformation Flutide. 2012.
30. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(12):1128-38. Epub 2010/09/17.
31. Novartis. NCT01574651 - The Effect of QVA149 on Health Related Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (QUANTIFY) (CQVA149ADE01). 2013 [Zuletzt aktualisiert 7.2.2013; abgerufen am 2013/03/13/]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01574651>.
32. Novartis. EUCTR2011-004870-26-DE - Study to assess the efficacy and safety of QVA149 in patients with COPD (CQVA149ADE01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.11.2012; abgerufen am 2013/03/11/]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004870-26-DE>.
33. 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. Epub 2005/08/02.
34. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61. Epub 2005/07/05.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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.

Thema: Randomisierte Studien zu Indacaterol + COPDDatenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, COCHRANE Central Register of Controlled Trials
(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

Datenbank	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations August 30, 2013 /MEDLINE Daily Update August 30, 2013	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2013	
Zeitsegment	1946 to August week 3, 2013	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic obstructive lung disease/	24018
2	copd.mp.	26415
3	(chronic adj obstruct* adj 3 (lung* or pulmonar* or airway* or bronch*)).mp.	41723
4	or/1-3	45678
5	exp indacaterol/	0
6	indacaterol*.mp.	228
7	onbrez*.mp.	7
8	arcapta*.mp.	2
9	hirobriz*.mp.	0
10	oslif*.mp.	0
11	qab149*.mp.	0
12	'qab-149*'.mp.	1
13	,nvp-qab*'.mp.	6
14	'qmf-149*'.mp.	0
15	312753-06-3.rn.	0
16	or/5-15	235
17	randomized controlled trial.pt.	383851
18	randomized.mp.	579021
19	placebo.mp.	165868
20	or/17-19	629416
21	and/4,16,20	104

Zusätzliche Pubmed-Suche ab 1.August 2013:

Datenbank	PUBMED	
Suchoberfläche	PUBMED	
Datum der Suche	02.09.2013	
Zeitsegment	----	
Suchfilter	----	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	copd*	40370
2	chronic AND obstruct*	58908
3	#1 OR #2	62518
4	indacaterol*	182
5	arcapta*	2
6	hiroabri*	0
7	onbrez*	7
8	oslif*	0
9	qab*	1975
10	nva*	944
11	qmf*	53
12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3145
13	#3 AND #12	169
14	#13 AND 2013/08/01:2013/09/02[edat]	6

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2013	
Zeitsegment	1974 to 2013 August 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic obstructive lung disease/	69372
2	copd.mp.	36834
3	(chronic adj obstruct* adj 3 (lung* or pulmonar* or airway* or bronch*)).mp.	76193
4	or/1-3	81502

5	exp indacaterol/	496
6	indacaterol*.mp.	552
7	onbrez*.mp.	56
8	arcapta*.mp.	28
9	hirobriz*.mp.	1
10	oslif*.mp.	2
11	qab149*.mp.	3
12	'qab-149*.mp.	37
13	,nvp-qab*'.mp.	12
14	'qmf-149*.mp.	9
15	312753-06-3.rn.	437
16	or/5-15	569
17	random*.tw.	853289
18	placebo*.mp.	322394
19	double-blind*.tw.	146360
20	or/17-19	1062480
21	and/4,16,20	257

Datenbank COCHRANE Database of Systematic Reviews		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 02.09.2013		
Zeitsegment 2005 to July 2013		
1	exp indacaterol/	0
2	indacaterol*.mp.	9
3	onbrez*.mp.	1
4	arcapta*.mp.	1
5	hirobriz*.mp.	0
6	oslif*.mp.	0
7	qab149*.mp.	0
8	'qab-149*.mp.	0
9	,nvp-qab*'.mp.	0
10	'qmf-149*.mp.	0
11	312753-06-3.rn.	0
12	or/1-11	9

Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 02.09.2013		
Zeitsegment 1991 to July 2013		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp indacaterol/	0

2	indacaterol*.mp.	109
3	onbrez*.mp.	0
4	arcapta*.mp.	0
5	hirobriz*.mp.	0
6	oslif*.mp.	0
7	Qab149*.mp.	3
8	'qab-149*.mp.	0
9	,nvp-qab*.mp.	0
10	'qmf-149*.mp.	0
11	312753-06-3.rn.	0
12	or/1-11	112

Thema: Randomisierte Studien zu Glycopyrronium + COPD

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, COCHRANE Central Register of Controlled Trials
(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

Datenbank	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations August 30, 2013 /MEDLINE Daily Update August 30, 2013	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2013	
Zeitsegment	1946 to August week 3, 2013	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic obstructive lung disease/	24018
2	copd.mp.	26415
3	(chronic adj obstruct* adj 3 (lung* or pulmonar* or airway* or bronch*)).mp.	41723
4	or/1-3	45678
5	exp glycopyrronium bromide/	685
6	596-51-0.rn	685

7	glycopyrr.mp.	1006
8	glycopirr*.mp.	2
9	nva237*.mp.	22
10	'nva 237*'.mp.	4
11	qva149*.mp.	4
12	'qva 149*'.mp.	1
13	seebri*.mp.	4
14	ad237*.mp.	0
15	,ad 237*'.mp.	2
16	ahr504*.mp.	0
17	,ahr 504*'.mp.	0
18	or/5-17	1011
19	randomized controlled trial.pt	383851
20	randomized.mp.	579021
21	placebo.mp.	165868
22	or/19-21	629416
23	and/4,18,22	21

Zusätzliche Pubmed-Suche ab 1.August 2013:

Datenbank	PUBMED
Suchoberfläche	PUBMED
Datum der Suche	03.09.2013
Zeitsegment	----
Suchfilter	----

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	copd	40404
2	chronic AND obstruct*	58947
3	#1 OR #2	62562
4	glycopyrr*	990
5	glycopirr*	1
6	nva*	947
7	qva*	495
8	seebri*	5
9	ad237*	0
10	“ad 237*”	2
11	ahr504*	0
12	“ahr 504*”	10
13	#4 OR #5 OR #6 OR # 7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11or #12	2418

14	#3 AND #13	60
15	#14 AND 2013/08/01:2013/09/03[edat]	4

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2013	
Zeitsegment	1974 to 2013 August 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic obstructive lung disease/	69372
2	copd.mp.	36834
3	(chronic adj obstruct* adj 3 (lung* or pulmonar* or airway* or bronch*)).mp.	76193
4	or/1-3	81502
5	exp glycopyrronium bromide/	4131
6	596-51-0.rn	4045
7	glycopyrr.mp.	4292
8	glycopirr*.mp.	5
9	nva237*.mp.	43
10	'nva 237*'.mp.	67
11	qva149*.mp.	20
12	'qva 149*'.mp.	26
13	seebri*.mp.	10
14	ad237*.mp.	0
15	,ad 237*'.mp.	0
16	ahr504*.mp.	12
17	,ahr 504*'.mp.	1
18	or/5-17	4307
19	random*.tw	853289
20	placebo*.mp.	322394
21	double-blind*.tw.	146360
22	or/19-21	1062480
23	and/4,18,22	99

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2013	
Zeitsegment	2005 to July 2013	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp glycopyrronium bromide/	0
2	596-51-0.rn	0
3	glycopyrr.mp.	14
4	glycopirr*.mp.	0
5	nva237*.mp.	0
6	'nva 237*'.mp.	0
7	qva149*.mp.	0
8	'qva 149*'.mp.	0
9	seebri*.mp.	0
10	ad237*.mp.	0
11	,ad 237*'.mp.	0
12	ahr504*.mp.	0
13	,ahr 504*'.mp.	0
14	or/1-13	14

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.09.2013	
Zeitsegment	1991 to July 2013	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic obstructive lung disease/	1639
2	copd.mp.	5815
3	(chronic adj obstruct* adj 3 (lung* or pulmonar* or airway* or bronch*')).mp.	4615
4	or/1-3	7516
5	exp glycopyrronium bromide/	196
6	596-51-0.rn	0
7	glycopyrr.mp.	407
8	glycopirr*.mp.	0
9	nva237*.mp.	41
10	'nva 237*'.mp.	0
11	qva149*.mp.	13
12	'qva 149*'.mp.	0
13	seebri*.mp.	0

14	ad237*.mp.	0
15	,ad 237*'.mp.	0
16	ahr504*.mp.	1
17	,ahr 504*'.mp.	0
18	or/5-17	445
19	4 and 18	58

Alle in Anhang 4-A beschriebenen bibliografischen Recherchen wurden für Abschnitt 4.3.1 durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05. September 2013
Suchstrategie	Indacaterol AND (Glycopyrronium Bromide OR Glycopyrrolate) OR QVA [TREATMENT]
Treffer	21

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05. September 2013
Suchstrategie 1	indacaterol AND glycopyrronium [INTERVENTION]
Suchstrategie 2	indacaterol AND glycopyrrolate [INTERVENTION]
Suchstrategie 3	qva [INTERVENTION]
Treffer	51

Alle in Anhang 4-B beschriebenen Suchen in Studienregistern wurden für Abschnitt 4.3.1 durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Glycopyrronium-Recherche

AN	Autor	Ausschlussgrund
2012342088	Mak 2012	Andere Intervention
2010102085	Tashkin 2010	Andere Intervention
2010051407	Joos 2010	Andere Intervention
2008457638	Cazzola 2008	Andere Intervention
00075320- 100000000- 02936.	McCrory 2008	Andere Intervention

Indacaterol-Recherche

AN	Autor	Ausschlussgrund
2012342088	Mak 2012	Andere Intervention
2012342090	Bjerg 2012	Anderer Comparator als die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie
2012411405	Hatipoglu 2012	Andere Intervention
2012140935	van der Molen 2012	Andere Intervention
2013288896	Beeh 2012	Anderer Comparator als die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-98 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
	keine					
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
	keine					
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-99 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
	keine					
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
	keine					
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 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 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QVA149ADE01 (QUANTIFY)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser klinischen Prüfung war es, Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Prüfsubstanz QVA149 im Vergleich zu einer Kombinationstherapie aus Tiotropium plus Formoterol bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD zu erhalten. Primärer Zielparameter: Nachweis der Nichtunterlegenheit von QVA149 (110/50 µg q.d.) im Vergleich zur Kombinationstherapie aus Tiotropium (18 µg q.d.) plus Formoterol (12 µg b.i.d.) im Hinblick auf die, mittels des St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 26-wöchiger Behandlung. Sekundäre Zielparameter: – Nachweis der Überlegenheit von QVA149 (110/50 µg q.d.) im Vergleich zur Kombinationstherapie aus Tiotropium (18 µg q.d.) plus Formoterol (12 µg b.i.d.) im Hinblick auf die, mittels des St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 26-wöchiger Behandlung. – Beurteilung von QVA149 (110/50 µg q.d.) im Vergleich zu Tiotropium (18 µg q.d.) plus Formoterol (12 µg b.i.d.) in Bezug auf die Verbesserung der Atemnot gemessen am Baseline-/ Transitional-Dyspnoe-Index nach 26-wöchiger Behandlung. – Beurteilung von QVA149 (110/50 µg q.d.) im Vergleich zu Tiotropium (18 µg q.d.) plus Formoterol (12 µg b.i.d.) während einer 26-wöchigen Behandlung in Bezug auf: • die Rate der moderaten COPD-Exazerbationen, zu deren Behandlung systemische Kortikosteroide und/oder Antibiotika benötigt wurden; • die Rate der schweren COPD-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderlich machten; • die Zeit bis zur ersten moderaten/schweren COPD-Exazerbation während der Behandlung; • Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, körperliche Untersuchung und Vitalparameter). – Beurteilung von QVA149 (110/50 µg q.d.) im Vergleich zu Tiotropium (18 µg q.d.) plus Formoterol (12 µg b.i.d.) nach 26-wöchiger

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung in Bezug auf: • die über das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde/die Einsekundenkapazität (FEV₁) gemessene Lungenfunktion (bezüglich des mittleren FEV₁-Wertes nach 23 Std. 15 Min. bzw. 23 Std. 45 Min. nach der Morgendosis) • die Lungenfunktion gemessen über das FEV₁ 30Min. nach der Morgendosis – Symptome, über die Patienten unter Verwendung des Fragebogens (St. Georges Respiratory Questionnaire; SGRQ-C, Teil I „Symptoms“) berichteten. Explorative Zielparameter: Beurteilung von QVA149 (110/50 µg q.d.) im Vergleich zu Tiotropium (18 µg q.d.) plus Formoterol (12 µg b.i.d.) nach 26-wöchiger Behandlung bezüglich der Verbesserung im COPD Assessment Test (CAT).
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	26-wöchige, multizentrische, randomisierte, verblindete, Parallelgruppen-Studie. Randomisierungsverhältnis: 1:1; Behandlungsarm 1: QVA149 (110/50µg q.d.), sowie Placebo zu Tiotropium und Formoterol. Behandlungsarm 2: Tiotropium (18 µg q.d.), plus Formoterol (12 µg b.i.d.), sowie Placebo zu QVA149.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Eine nochmalige Beurteilung des Prüfplanes ergab, dass Patienten auch nach einer Exazerbation weiterhin in der Studie verbleiben sollten, da Exazerbationen einen Einfluss auf die Lebensqualität (primärer Studienendpunkt) der COPD-Patienten haben. Diese Änderung wurde mit Amendment 2 zum Prüfplan mit Gültigkeit ab dem 12. November 2012 umgesetzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren mit einer diagnostizierten COPD und die vor jeglichen Studienuntersuchungen eine Einwilligungserklärung unterzeichnet haben. • Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD (Stufe II oder III) gemäß den GOLD-Richtlinien 2010. • Raucher oder ehemalige Raucher mit einer Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren (10-Packungsjahre sind definiert als 20 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von 10 Jahren bzw. 10 Zigaretten am Tag über einen Zeitraum von 20 Jahren).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit einem Post-Bronchodilatator-FEV₁-Wert von $\geq 30\%$ und $< 80\%$ des Normalwertes, sowie einem Post-Bronchodilatator-FEV₁/FVC-Quotienten von $< 0,7$ bei Visite 2. („Post“ = 1 Stunde nach sequentieller Inhalation von 84 µg Ipratropiumbromid bzw. einer gleichwertigen Dosis und 400 µg Salbutamol). Ausschlusskriterien: • Schwangere, Stillende und Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichende Kontrazeption. • Patienten mit Hypersensibilität gegenüber Anticholinergika, lang- und kurzwirksamen beta-2 Agonisten, sympathomimetischen Aminen, Laktose oder sonstigen Arzneimittelbestandteilen. • Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder verlängerter QT-Zeit bei Visite 2 ($> 450\text{ms}$ bei Frauen und Männern). • Patienten mit klinisch signifikanten Auffälligkeiten im EKG bei Visite 2. • Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern. [Patienten mit dauerhaftem und kontrolliertem Vorhofflimmern konnten eingeschlossen werden.] • Patienten mit Typ I Diabetes oder unkontrolliertem Typ II Diabetes. • Patienten mit Engwinkel-Glaukom, Prostatahyperplasie, Blasenhalsostruktion, mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz oder Harnverhalt. • Patienten mit einer behandelten oder unbehandelten Krebserkrankung eines Organsystems (inklusive Lungenkrebs) innerhalb der letzten 5 Jahre; unabhängig davon, ob es Hinweisen auf Lokalrezidive oder Metastasen gab, mit Ausnahme eines Basalioms. [Patienten mit amelanotischem Hautkrebs konnten in die Studie eingeschlossen werden.] • Patienten, die nach Beurteilung des Prüfarztes, eine klinisch relevante Laborveränderung oder einen klinisch relevanten Befund hatten, wie z.B.: • instabile Angina Pectoris, Linksherzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Arrhythmie (außer chronisches Vorhofflimmern). • unkontrollierte Hypo- oder Hyperthyreose, Hypokaliämie oder hyperadrenergischer Zustand. • jeglicher Zustand, der die Patientensicherheit oder Therapietreue beeinträchtigte, die Auswertung beeinflusste oder eine komplette Teilnahme an der Studie ausschloss. • Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes unzuverlässig sind oder keine Therapietreue

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zeigten • Patienten mit einem BMI von $> 40 \text{ kg/m}^2$. • Tägliche Langzeit-Sauerstofftherapie aufgrund einer chronischen Hypoxämie. • Patienten, die innerhalb von 6 Wochen vor dem Pre-Screening COPD-Exazerbationen hatten, die eine Behandlung mit Antibiotika, systemischen Steroiden oder eine Hospitalisierung erforderte. • Patienten mit COPD-Exazerbation zwischen Pre-Screening und Randomisierung (zwischen Visite 1 und 3) wurden ausgeschlossen. Ein erneutes Screening, 6 Wochen nach beendeter COPD Exazerbation, war jedoch möglich. • Patienten, die 6 Wochen vor Visite 1 (Prä-Screening) eine Atemwegsinfektion hatten • Patienten, die während der Pre-Screening-Phase (bis zu Visite 3) eine Atemwegsinfektion hatten, waren ungeeignet, aber sie durften 6 Wochen nach dem Ausheilen der Infektion erneut gescreent werden. • Patienten mit einer begleitenden Lungenerkrankung, (z.B. Lungenfibrose, klinisch signifikante Bronchiektasie, Sarkoidose, interstitielle Lungenerkrankung oder pulmonale Hypertonie). • Patienten mit aktiver Lungentuberkulose (außer im Röntgenbild inaktiv). • Patienten mit Lungenlobektomie, Lungenteilresektion oder Lungentransplantation • Patienten mit Asthma/COPD, bei denen der Beginn der Symptome vor dem 40. Lebensjahr lag. • Patienten mit Eosinophilie ($> 600/\text{mm}^3$, an Visite 2). Patienten mit Eosinophilie, die durch eine Infektion entstanden ist, durften 6 Wochen nach dem Ausheilen der Infektion erneut gescreent werden. • Patienten mit einem Ekzem (atopisch), einer bekannten IgE-Erhöhung oder einer bestätigten Allergie in den letzten 5 Jahren. • Patienten mit einer allergischen Rhinitis, die gelegentlich H_1-Antagonisten oder intranasale Kortikosteroide verwenden (eine Behandlung mit einer stabilen Dosis war erlaubt) • Patienten mit einem α-1 Antitrypsin-Mangel. • Patienten, die an einem aktiven pulmonalen Rehabilitationsprogramm teilnahmen oder eine Teilnahme planten. • Patienten mit Einnahme von anderen nicht erlaubten Medikamenten. • Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses, entweder innerhalb von 30 Tagen oder von 5 Halbwertszeiten zur Visite 1, je nachdem, was länger war, andere Studienmedikationen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eingenommen haben • Patienten, die unfähig zur Benutzung eines Trockenpulver-Inhalators (z.B. Einzeldosis-Trockenpulver-Inhalator (SDDPI; single dose dry powder inhaler, HandiHaler® Aerolizer®), Dosierinhalators oder eines Gas-Druck-Inhalators MDI (Notfallmedikation) waren oder unfähig waren, das Studienprotokoll einzuhalten. (Spacer waren nicht erlaubt.) Weitere Ausschlusskriterien durch den Prüfarzt waren nicht vorgesehen, um zu gewährleisten, dass die Studienpopulation geeigneter Patienten repräsentativ blieb.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studienorganisation erfolgte durch die Novartis Pharma GmbH. Die Studie wurde bei niedergelassenen Pneumologen in Deutschland (insgesamt 143 aktive Studienzentren) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studientherapie: Einnahme von QVA149 (110/50 µg; Kapsel für Inhalator) einmal täglich, über Inhalation mit dem Breezhaler® (Einzeldosen-Trockenpulverinhalator). Einnahme des Placebos zu Formoterol (Kapsel für Inhalator) zweimal täglich über Inhalation mit dem Aerolizer®-Inhalator. Einnahme des Placebos Tiotropium (Kapsel für Inhalator) einmal täglich, über Inhalation mit dem HandiHaler®-Inhalator. Referenztherapie: Einnahme von Tiotropium (18 µg; Kapsel für Inhalator) einmal täglich, über Inhalation mit dem HandiHaler®-Inhalator. Einnahme von Formoterol (12 µg; Kapsel für Inhalator) zweimal täglich, über Inhalation mit dem Aerolizer®-Inhalator. Einnahme des Placebos zu QVA149 (Kapsel für Inhalator), einmal täglich, über Inhalation mit dem SDDPI-Inhalator.
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	Bewertung der Wirksamkeit: - St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) Gesamtwert und Wert des ersten Abschnitts „Symptome“ - COPD Assessment Test (CAT) - Bestimmung der Atemnot mittels BDI/TDI - Lungenfunktionsmessung (Talspiegel FEV₁ und 30-Minuten FEV₁) Alle verwendeten Fragebögen sind validiert. Bewertung der Sicherheit: - Unerwünschte Ereignisse einschließlich COPD-Exazerbationen - Körperliche Untersuchung und Vitalzeichen - Laborwerte: alle klinisch-chemischen Parameter, alle Blutbildwerte und Urinanalysen (einschließlich dem Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In dieser Nichtunterlegenheitsstudie wurde aufgrund von Daten aus der Literatur definiert, dass ein Wert von höchstens 4 Einheiten im SGRQ-C als Grenzwert der klinischen Relevanz dient. Aufgrund der Unsicherheiten in der Akzeptanz dieses Wertes wurde dieser statistische Test so ausgelegt, dass er auch geringere Unterschiede (bspw. von 3 Einheiten) anzeigen kann. Um bei diesem einseitigen t-Test für 2 Gruppen eine Teststärke von 90% und ein Signifikanzniveau von 0,025 zu erreichen, wurden für jede Gruppe 396 Probanden benötigt um die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese zu verwerfen. Die Nullhypothese forderte, dass sich die Mittelwerte im SGRQ-C von Test- und Referenzpopulation unterscheiden, d.h. die Differenz der Mittelwerte der beiden Populationen mindestens 3 Einheiten auf dem SGRQ-C beträgt. Die Alternativhypothese dagegen forderte, dass sich die Mittelwerte der beiden Populationen nicht unterscheiden, d.h. der Unterschied der Mittelwerte der beiden Populationen 0,0 Einheiten, bei einer Standardabweichung von 13 Einheiten, beträgt. Dieser Test war nicht darauf ausgelegt, die Überlegenheit von QVA149 (110/50 µg q.d.) über Tiotropium plus Formoterol zu zeigen (sekundäres Ziel). Um die benötigte Anzahl von 396 Probanden pro Behandlungsarm zu erreichen, mussten bei dieser 2-armigen Studie und einer angenommenen Randomisierungsquote von 80% und einer angenommenen Ausfallquote von 10% (pro Behandlungsarm) insgesamt 1100 Probanden gescreent werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen wurden nicht durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Unter der Verantwortung von Novartis®, Nürnberg wurde mittels eines validierten Systems durch einen GCP-Beauftragten eine Patienten-Randomisierungsliste generiert. Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen und Verteilung der Randomisierungsnummern erfolgte hierbei zufällig. Das Randomisierungsschema wurde durch die „Biostatistics Quality Assurance“-Gruppe überprüft und nach der Genehmigung der Zugang zu diesem gesperrt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.

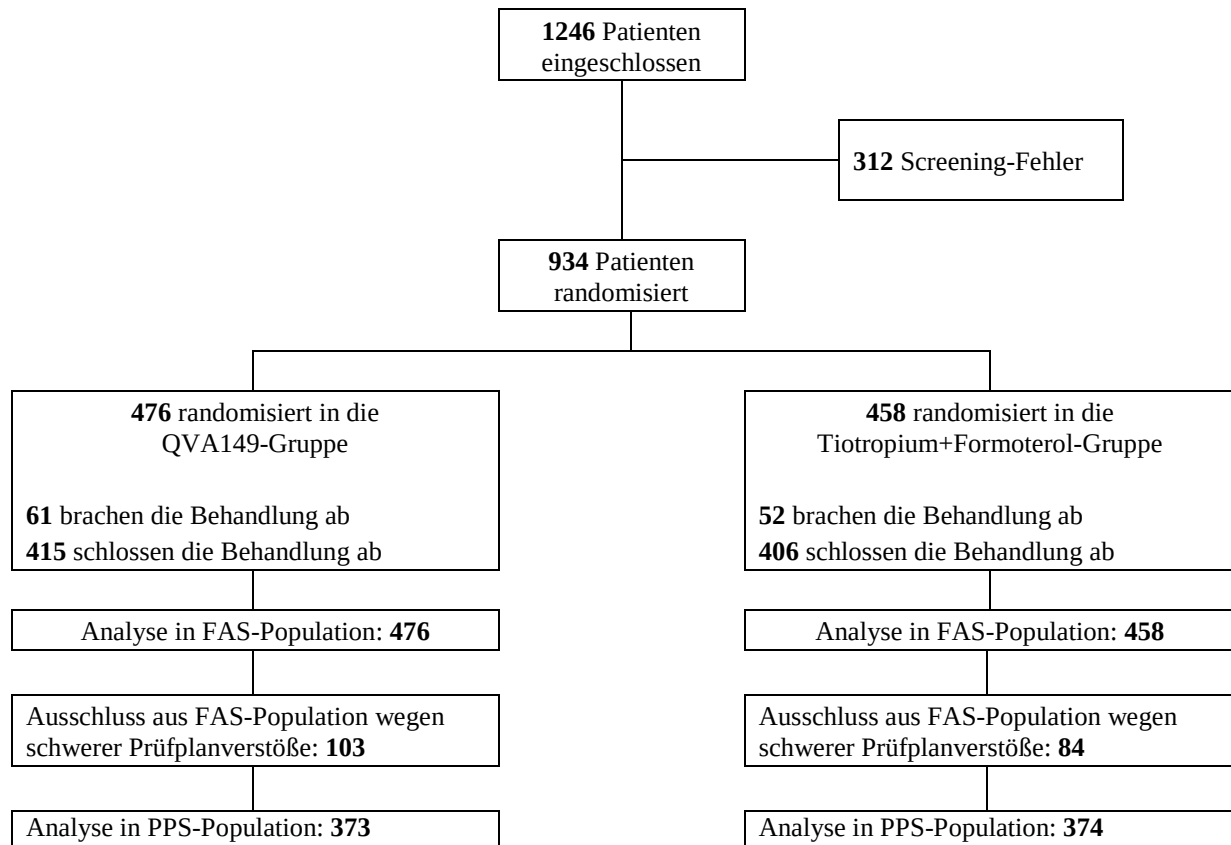
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Packungen der Studienmedikation besaßen ein zweiteiliges Etikett. Auf dem Etikett stand die Randomisierungsnummer die den jeweiligen Behandlungsarmen entsprach und die laut der Randomisierungsliste zugeordnet wurde. Unmittelbar vor der Ausgabe der Packung an den Patienten entfernten die, für die Medikation zuständigen, Studienpersonal-Mitarbeiter den äußeren Teil des Etiketts von der Packung und klebten ihn auf das mit der eindeutigen Patientennummer versehene Quelldokument (Drug Label Form). Es war zudem wichtig darauf zu achten, dass für die entsprechende Medikation auch die dazugehörigen Inhalatoren verwendet wurden, d.h. QVA149 bzw. das Placebo zu QVA149 sollte nur mit Breezhaler® inhaliert werden, Tiotropium bzw. das Placebo zu Tiotropium sollte nur mit dem HandiHaler® und Formoterol bzw. das Placebo zu Formoterol sollte nur mit dem Aerolizer® inhaliert werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Jeder Patient war eindeutig in der Studie durch eine Kombination seiner / ihrer Zentrums- und Patientennummer identifizierbar. Die Zentrumsnummer wurde von Novartis zugewiesen. An Visite 3 wurde allen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten die niedrigste, dem jeweiligen Zentrum zugeordnete, verfügbare Nummer aus dem Randomisierungsblock vom Prüfer zugewiesen. Folgenden Patienten wurden anschließend die Nummern chronologisch zugeteilt. Eine Patientennummer wurde nur einmal vergeben und auch beim Ausscheiden des Patienten nicht wiederverwendet. Der Grund des Ausscheidens wurde im Screening Log eingetragen.
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?	a) die Patienten waren verblindet. b) Zentrumspersonal, das die Studienmedikation verabreichte, wurde nicht verblindet. Dieses Personal war nicht in den Studienablauf oder in den Arbeitsalltag des Zentrums eingebunden. Das Personal war für die Ausgabe der Studienmedikation, die Erklärung der Anwendung der Studienmedikation gegenüber dem Patienten, die Überwachung sowie das Einsammeln der Studienmedikation verantwortlich. Außerdem bestand eine Geheimhaltungspflicht gegenüber dem Zentrumspersonal unter c), welches die Untersuchungen durchführte. c) Prüfarzte und Personen, die die Untersuchungen vornahmen, blieben für den Zeitraum der Studie verblindet. Angaben zu der Studienmedikation wurde während der Studie nicht an andere Mitarbeiter des Zentrums weitergegeben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der	QVA149 (110/50 µg) und das entsprechende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo wurden als Medikationspäckchen geliefert, das 6 Blister-Streifen mit Kapseln und jeweils zwei neue SDDPI-Geräte enthielt, da jedes Gerät nicht länger als 30 Tage benutzt werden sollte. Tiotropiumbromid (18 µg) und das entsprechende Placebo wurden als Medikationspäckchen geliefert, das 6 Blister-Streifen mit Kapseln und jeweils zwei neue HandiHaler® -Geräte enthielt, da jedes Gerät nicht länger als 30 Tage benutzt werden sollte. Formoterol (12 µg) und das entsprechende Placebo wurden als Medikationspäckchen geliefert, das 12 Blister-Streifen mit Kapseln und jeweils zwei neue Aerolizer® -Geräte enthielt, da jedes Gerät nicht länger als 30 Tage benutzt werden sollte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Primäranalyse wurde mit Hilfe eines ANCOVA-Modells durchgeführt. Das Modell enthielt die Behandlung, SGRQ-C-Baseline-Werte und das Zentrum als feste Größen. Die geschätzte angepasste Behandlungsdifferenz von QVA149 (110/50 µg q.d.) und Tiotropium plus Formoterol wurde mit dem dazugehörigen 95%igen Vertrauensintervall und zweiseitigem p-Wert gezeigt. Zusätzlich wurde ein einseitiger p-Wert für die geänderte Nullhypothese der Unterlegenheit angegeben. Nichtunterlegenheit von QVA149 (110/50 µg q.d.) über Tiotropium plus Formoterol wurde angegeben, falls der geänderte, einseitige p-Wert <2,5% betrug oder auch, falls das 95%ige Konfidenzintervall komplett rechts von der Nichtunterlegenheitsgrenze von 4 Punkten lag bzw. größer als 4 war. Überlegenheit von QVA149 (110/50 µg q.d.) über Tiotropium plus Formoterol wurde angegeben, falls der (belassene) zweiseitige p-Wert < 5 % (zugunsten von QVA) betrug und auch, falls das 95 %ige Konfidenzintervall komplett rechts von (größer als) 0 lag. Die Primäranalyse wurde für den FAS-Datensatz (Full Analysis Set) durchgeführt; da es sich um eine Nichtunterlegenheitsstudie handelte, waren die Ergebnisse des PP-(Per Protokoll)Datensatzes jedoch von nahezu gleicher Wichtigkeit. Alle sekundären Endpunkte mussten ohne formale Absicherung analysiert werden. Wo möglich wurden beschreibende Konfidenzintervalle zur Verfügung gestellt, jedoch wurden a-priori keine formalen Nichtunterlegenheitsgrenzen für diese Endpunkte definiert. Alle Analysen basierten auf FAS- und PP-Datensätzen. Alle stetigen sekundären Endpunkte (BDI/TDI, CAT, Teil I "Symptome" des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) und FEV₁ (Messungen vor und nach Medikation)) wurden analog zum primären Endpunkt analysiert (z.B. ANCOVA-Modelle mit den Faktoren Behandlung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zentrum und Baseline). Exazerbationsraten wurden deskriptiv dargestellt (Anzahl (%) von Patienten mit Anzahl von Exazerbationen), die gleiche Darstellung wurde für Patienten verwendet, die Kortikosteroide/Antibiotika benötigten. Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde mittels Kaplan-Meier-Plots dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die primäre Analyse wurde für den Per Protokoll-Datensatz wiederholt, ebenso für alle wichtigen Subgruppen (Einzelheiten werden im SAP erläutert; für jede Subgruppenanalyse wurde ein Test für Subgruppen nach Behandlungs-Interaktionen durchgeführt).
-	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	Behandlung: QVA149 a) randomisiert 476 b) behandelt 476 c) analysiert (FAS) 476 Behandlung: Tiotropium + Formoterol a) randomisiert 458 b) behandelt 458 c) analysiert (FAS) 458
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlung: QVA149 Insgesamt abgebrochen n = 61 Davon aufgrund von: Unerwünschte Ereignisse: n = 36 Abnormale Laborwerte: n = 1 Abnormale Untersuchungsergebnisse: n = 1 Unbefriedigender therapeutischer Effekt: n = 6 Protokollabweichungen: n = 3 Rücknahme des Einverständnisses: n = 9 Ohne Verlaufskontrolle: n = 2 Tod: n = 3 Behandlung: Tiotropium + Formoterol Insgesamt abgebrochen n = 52 Davon aufgrund von: Unerwünschte Ereignisse: n = 27 Abnormale Untersuchungsergebnisse: n = 1 Protokollabweichungen: n = 5 Rücknahme des Einverständnisses: n = 10 Ohne Verlaufskontrolle: n = 4 Administrative Probleme: n = 1 Tod: n = 3 Patient kann das Device nicht nutzen: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn des ersten Patienten (FPFV): 04. Mai 2012 Studienende des letzten Patienten (LPLV): 02. April 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Der Hauptgrund für den Ausschluss von Patienten aus der FAS-Population war ein vorzeitiger Studienabbruch bzw. ein Absetzen der Studienmedikation mehr als 7 Tage vor Visite 7; dieser Grund lag bei etwa 78 % der ausgeschlossenen Patienten vor. Der zweithäufigste Grund war, dass der SGRQ-C entweder bei Visite 3 (Baseline) oder Visite 7 (Studienende) nicht verfügbar oder aufgrund fehlender Angaben des Patienten nicht berechenbar war; dieser Grund lag bei etwa 51 % der Patienten vor, die aus der FAS-Population ausgeschlossen wurden. An dritter Stelle folgte die Verletzung des Einschlusskriteriums bezüglich COPD Stufe (es sollten nur Patienten mit COPD Stufe II und III in die Studien eingeschlossen werden); etwa 14 % der Patienten, die aus der FAS-Population ausgeschlossen wurden, verletzen dieses Kriterium. Alle Ausschlussgründe waren gleichmäßig auf beide Behandlungsarme verteilt.

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QVA149ADE01 (QUANTIFY)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: QVA149ADE01 (QUANTIFY)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll und statistischer Analyseplan	ADE01

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Die Patienten erhielten entweder einmal täglich 110/50 µg QVA149 + einmal täglich Tiotropium Placebo + zweimal täglich Formoterol Placebo oder einmal täglich 18 µg Tiotropium + zweimal täglich 12 µg Formoterol + einmal täglich QVA149 Placebo (Triple Dummy Design).

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler und behandelndes Personal, welche an der Erhebung von Zielkriterien mitwirkten, waren verblindet. Um dies zu gewährleisten, war diesen – zusätzlich zur Verblindung der Studienmedikation - die Verteilung und Verabreichung der Studienmedikation an die Patienten sowie die Auszählung der nicht verbrauchten Medikation untersagt. Dies wurde durch eine dritte, unverblindete Person gewährleistet, welche in keinem bzw. nur kontrollierten Kontakt zu dem Behandler und dem behandelnden Personal stand.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u.U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: SGRQ**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:

Der Fragebogen wurde vom Patienten am Zentrum ausgefüllt. Der Fragebogen wurde anschließend vom Behandler durchgesehen. Patienten sollten nicht angeregt werden, Antworten zu ändern. Die Patienten sowie die Behandler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z.B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u.a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mortalität**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:

Das mit der Erhebung des Zielkriteriums betraute Personal war bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z.B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Exazerbationen**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:

COPD-Exazerbationen sind im Prüfplan als Verschlechterung festgelegter Symptome definiert. Bei zusätzlicher Notwendigkeit einer Behandlung bzw. einer Hospitalisierung wurde eine moderate bzw. schwere Exazerbation angenommen. Moderate und schwere Exazerbationen wurden vom Studienpersonal im eCRF erfasst. Das behandelnde Personal war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z.B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z.B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z.B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ ja☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, bei denen eine moderate bzw. schwere Exazerbation auftrat, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Diese Vorgehensweise wurde allerdings mit dem Amendement 2 des Prüfplans (gültig ab 12. November 2012) aufgehoben. Aufgrund der gleichmäßigen Verteilung der dadurch bedingten, bis dahin aufgetretenen Therapieabbrüche über die Behandlungsarme kann davon ausgegangen werden, dass das Ausmaß der dadurch bedingten Verzerrung niedrig ist.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: TDI**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:

Die Patienten wurden von einem geschulten, verblindeten Assessor zur Einschätzung des Grades an Beeinträchtigung bezüglich der Dyspnoe interviewt. Die Patienten waren bezüglich ihrer Behandlung verblindet, mit der Behandlung betraute Personen waren ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z.B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: CAT**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:

Der Fragebogen wurde von den Patienten ausgefüllt. Die Patienten waren bezüglich ihrer Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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:

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite durch nicht-direktive Befragung der Patienten erfasst. Auf Wunsch des Patienten fand eine Aufnahme von unerwünschten Ereignissen auch zwischen den Visiten (z.B. im Rahmen der Durchführung von Labortests) statt. Die Patienten und Behandler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache**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:

Das mit der Erhebung des Zielkriteriums betraute Personal war bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Spirometrie (supportiv)**5. 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:

Die Patienten sowie das mit der Erhebung des Zielkriteriums betraute Personal waren bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

7. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-H: Analysen zur Bewertung des Zusatznutzens

Zusatzauswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten

Study title

A 26-week treatment, multicenter, randomized, parallel group, blinded study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium plus formoterol as an active control

Study code

CQVA149ADE01 (NOP65)

Document type and version

Post-Text Tables for AMNOG Dossier

Final 1.3 29-August-2013

Status of database

Hardlock data, 28-May-2013

Investigational product

QVA149

Development phase

IIIb

EUDRACT number

2011-004870-26

Sponsor

Novartis Pharma GmbH

Roonstr. 25

90429 Nürnberg

Document produced by

Metronomia Clinical Research GmbH

Paul-Gerhardt-Allee 42

81245 München

Germany

TABLE OF CONTENTS

- 1 Baseline characteristics and details on COPD at baseline
 - 1.1 Baseline characteristics
 - PTT 1.1-1 Demographics - Safety Set / Full Analysis Set
 - PTT 1.1-2 Weight, height and BMI at baseline - Safety Set / Full Analysis Set
 - PTT 1.1-3 Smoking status at baseline - Safety Set / Full Analysis Set
 - 1.2 Details of COPD at baseline
 - PTT 1.2-1 Details of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Full Analysis Set
 - PTT 1.2-2 Summary of number of patients with 0,1,2,3 and more moderate or severe COPD exacerbations in the previous year by ICS use and COPD disease severity (I, II, III, IV) - Full Analysis Set
- 2 Endpoint: Mortality
 - 2.1 Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period
 - PTT 2.1-1.1 Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period - Safety Set
 - 2.1-2 Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period: stratified
 - PTT 2.1-2.1 Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by gender - Safety Set Gender: Male
 - PTT 2.1-2.2 Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years) - Safety Set Age class: < 65
 - PTT 2.1-2.3 Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) - Safety Set GOLD stage at study start: <= II
 - PTT 2.1-2.4 Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS - Safety Set use of ICS: No
 - PTT 2.1-2.5 Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS - Safety Set GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no
 - PTT 2.1-3 Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set
 - PTT 2.1-4 Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set
 - 2.2 Endpoint: Exacerbations
 - 2.2-1 Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period
 - PTT 2.2-1.1 Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period - Full analysis set
 - 2.2-2 Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period: stratified
 - PTT 2.2-2.1 Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by gender - Full analysis set Gender: Male
 - PTT 2.2-2.2 Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years) - Full analysis set Age class: < 65

- PTT 2.2-2.3 Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) - Full analysis set GOLD stage at study start: $\leq$ II
- PTT 2.2-2.4 Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no) - Full analysis set use of ICS: No
- PTT 2.2-2.5 Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no) - Full analysis set GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no
- PTT 2.2-3 Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set
- PTT 2.2-4 Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set
- PTT 2.2-5 Analysis of the number of patients with at least one severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set
- PTT 2.2-6 Analysis of the number of patients with at least one severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set
- PTT 2.2-7 Analysis of the number of patients with at least one moderate COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set
- PTT 2.2-8 Analysis of the number of patients with at least one moderate COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set
- 2.3 Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period
- PTT 2.3-1.1 Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period - Full Analysis Set
- 2.3-2 Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period: stratified
- PTT 2.3-2.1 Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by gender - Full Analysis Set
- PTT 2.3-2.2 Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by age ($<$ 65 years, $\geq$ 65 years) - Full Analysis Set
- PTT 2.3-2.3 Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) - Full Analysis Set
- PTT 2.3-2.4 Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no) - Full Analysis Set
- PTT 2.3-2.5 Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no) - Full Analysis Set
- 2.4 Endpoint: TDI
- 2.4-1 Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF)
- PTT 2.4-1.1 Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) - Full analysis set
- 2.4-2 Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF): stratified
- PTT 2.4-2.1 Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by gender - Full analysis set
- PTT 2.4-2.2 Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by age ($<$ 65 years, $\geq$ 65 years) - Full analysis set
- PTT 2.4-2.3 Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) - Full analysis set
- PTT 2.4-2.4 Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no) - Full analysis set

PTT 2.4-2.5 Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no) - Full analysis set

2.5 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 or of ≥ 2 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)

PTT 2.5-1.1 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) - Full analysis set

PTT 2.5-2 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set

2.5-3 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF): stratified

PTT 2.5-3.1 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by gender - Full analysis set Gender: Male

PTT 2.5-3.2 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years) - Full analysis set Age class: < 65

PTT 2.5-3.3 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) - Full analysis set GOLD stage at study start: $\leq$ II

PTT 2.5-3.4 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no) - Full analysis set use of ICS: No

PTT 2.5-3.5 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no) - Full analysis set GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

PTT 2.5-4 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set

2.6 Endpoint: CAT

2.6-1 Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF)

PTT 2.6-1.1 Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) - Full analysis set

2.6-2 Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF): stratified

PTT 2.6-2.1 Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by gender - Full analysis set

PTT 2.6-2.2 Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years) - Full analysis set

PTT 2.6-2.3 Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) - Full analysis set

PTT 2.6-2.4 Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no) - Full analysis set

PTT 2.6-2.5 Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no) - Full analysis set

2.7 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)

PTT 2.7-1.1 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) - Full analysis set

PTT 2.7-2 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set

2.7-3 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF): stratified

PTT 2.7-3.1 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by gender - Full analysis set Gender: Male

PTT 2.7-3.2 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years) - Full analysis set Age class: < 65

PTT 2.7-3.3 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) - Full analysis set GOLD stage at study start: $\leq$ II

PTT 2.7-3.4 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no) - Full analysis set use of ICS: No

PTT 2.7-3.5 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no) - Full analysis set GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

PTT 2.7-4 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set

2.8 Endpoint: Adverse events

2.8-1 Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period

PTT 2.8-1.1 Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period - Safety Set

2.8-2 Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period: stratified

PTT 2.8-2.1 Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by gender - Safety Set Gender: Male

PTT 2.8-2.2 Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, ≥ 65 years) - Safety Set Age class: < 65

PTT 2.8-2.3 Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) - Safety Set GOLD stage at study start: $\leq$ II

PTT 2.8-2.4 Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no) - Safety Set use of ICS: No

PTT 2.8-2.5 Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no) - Safety Set GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

PTT 2.8-3 Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.8-4 Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

2.9 Number (%) of patients with SAEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period

PTT 2.9-1.1 Number (%) of patients with SAEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period - Safety Set

2.9-2 Number (%) of patients with SAEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period: stratified

PTT 2.9-2.1 Number (%) of patients with SAEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by gender - Safety Set Gender: Male

PTT 2.9-2.2 Number (%) of patients with SAEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, ≥ 65 years) - Safety Set Age class: < 65

PTT 2.9-2.3 Number (%) of patients with SAEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) - Safety Set GOLD stage at study start: $\leq$ II

PTT 2.9-2.4 Number (%) of patients with SAEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no) - Safety Set use of ICS: No

PTT 2.9-2.5 Number (%) of patients with SAEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no) - Safety Set GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

PTT 2.9-3 Number (%) of patients with SAEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.9-4 Number (%) of patients with SAEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

2.10 Number (%) of patients with Discontinuations(including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period

PTT 2.10-1.1 Number (%) of patients with Discontinuations(including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period - Safety Set

2.10-2 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period: stratified

PTT 2.10-2.1 Number (%) of patients with Discontinuations(including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender - Safety Set Gender: Male

PTT 2.10-2.2 Number (%) of patients with Discontinuations(including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years) - Safety Set Age class: < 65

PTT 2.10-2.3 Number (%) of patients with Discontinuations(including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) - Safety Set GOLD stage at study start: <= II

PTT 2.10-2.4 Number (%) of patients with Discontinuations(including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no) - Safety Set use of ICS: No

PTT 2.10-2.5 Number (%) of patients with Discontinuations(including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no) - Safety Set GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

PTT 2.10-3 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.10-4 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.10-5 Number (%) of patients with Discontinuations due to COPD exacerbations during the double-blind, randomized treatment period, by time period - Safety set

2.11 Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period

PTT 2.11-1.1 Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period - Safety Set

2.11-2 Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period: stratified

PTT 2.11-2.1 Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender - Safety Set Gender: Male

PTT 2.11-2.2 Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years) - Safety Set Age class: < 65

PTT 2.11-2.3 Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) - Safety Set GOLD stage at study start: <= II

PTT 2.11-2.4 Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no) - Safety Set use of ICS: No

PTT 2.11-2.5 Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no) - Safety Set GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

PTT 2.11-3 Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

- PTT 2.11-4 Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set
- 2.12 Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period
- PTT 2.12-1.1 Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period - Safety Set
- 2.12-2 Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period: stratified
- PTT 2.12-2.1 Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by gender - Safety Set Gender: Male
- PTT 2.12-2.2 Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years) - Safety Set Age class: < 65
- PTT 2.12-2.3 Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) - Safety Set GOLD stage at study start: <= II
- PTT 2.12-2.4 Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no) - Safety Set use of ICS: No
- PTT 2.12-2.5 Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no) - Safety Set GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no
- PTT 2.12-3 Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set
- PTT 2.12-4 Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set
- 2.13 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period
- PTT 2.13-1.1 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period - Safety Set
- 2.13-2 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period: stratified
- PTT 2.13-2.1 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender - Safety Set Gender: Male
- PTT 2.13-2.2 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years) - Safety Set Age class: < 65
- PTT 2.13-2.3 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) - Safety Set GOLD stage at study start: <= II
- PTT 2.13-2.4 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) - Safety Set use of ICS: No
- PTT 2.13-2.5 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no) - Safety Set GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no
- PTT 2.13-3 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set
- PTT 2.13-4 Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set
- 2.14 Number (%) of patients with relevant AEs during the double-blind, randomized treatment period
- PTT 2.14-1 Number (%) of patients with QTc prolongation during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set
- PTT 2.14-2 Number (%) of patients with Ischemic heart disease during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.14-3 Number (%) of patients with Myocardial infarction
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.14-4 Number (%) of patients with Cardiac arrhythmias (Brady- and Tachyarrhythmias)
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.14-5 Number (%) of patients with Cardiac failure
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.14-6 Number (%) of patients with Cerebrovascular events
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.14-7 Number (%) of patients with Hyperglycemia
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.14-8 Number (%) of patients with Hypokalemia
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.14-9 Number (%) of patients with Narrow-angle glaucoma
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set

PTT 2.14-10 Number (%) of patients with Bladder obstruction / urinary retention
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.14-11 Number (%) of patients with Use in patients with severe renal impairment and end-stage renal disease (ESRD)
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.14-12 Number (%) of patients with Atrial fibrillation
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

PTT 2.14-13 Number (%) of patients with Intubation, hospitalization and death due to asthma related events in asthma
population (off-label use) during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model -
Full Analysis Set

PTT 2.14-14 Number (%) of patients with Medication errors
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set

PTT 2.14-15 Number (%) of patients with Paradoxical bronchospasm
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model - Safety Analysis Set

2.15 Endpoint: All Cause Hospitalization

2.15-1 Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period

PTT 2.15-1.1 Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period -
Safety Set

2.15-2 Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period: stratified

PTT 2.15-2.1 Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by
gender - Safety Set

PTT 2.15-2.2 Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by
age (< 65 years, >= 65 years) - Safety Set

PTT 2.15-2.3 Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by
GOLD stage at study start (<= II, >= III) - Safety Set

PTT 2.15-2.4 Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by
use of ICS (yes, no) - Safety Set

PTT 2.15-2.5 Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by
GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no) - Safety Set

2.16 Endpoint: SGRQ-C

2.16-1 Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)

PTT 2.16-1.1 Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) - Full analysis set

2.16-2 Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF): stratified

PTT 2.16-2.1 Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by gender - Full analysis set

PTT 2.16-2.2 Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, >= 65 years) - Full analysis set

PTT 2.16-2.3 Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start (<= II, >= III) - Full analysis set

PTT 2.16-2.4 Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no) - Full analysis set

PTT 2.16-2.5 Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no) - Full analysis set

2.17 Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of >= 4 or of >=8 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)

PTT 2.17-1.1 Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of >= 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) - Full analysis set

PTT 2.17-2 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of >= 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set

2.17-3 Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of >= 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF): stratified

PTT 2.17-3.1 Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of >= 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by gender - Full analysis set Gender: Male

PTT 2.17-3.2 Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of >= 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, >= 65 years) - Full analysis set Age class: < 65

PTT 2.17-3.3 Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of >= 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start (<= II, >= III) - Full analysis set GOLD stage at study start: <= II

PTT 2.17-3.4 Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of >= 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no) - Full analysis set use of ICS: No

PTT 2.17-3.5 Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of >= 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no) - Full analysis set GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

PTT 2.17-4 Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of >= 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model - Full Analysis Set

Post-text table 1.1-1
Demographics
Population: Safety Set / Full Analysis Set

Parameter	QVA149 (N=476)		Tiotropium plus Formoterol (N=458)		Total (N=934)	
Sex						
Male	317	(66.6%)	298	(65.1%)	615	(65.8%)
Female	159	(33.4%)	160	(34.9%)	319	(34.2%)
Race						
Caucasian	472	(99.2%)	454	(99.1%)	926	(99.1%)
Other	4	(0.8%)	4	(0.9%)	8	(0.9%)
Age [years]						
N	476		458		934	
Nmiss	0		0		0	
Mean	62.6		63.1		62.9	
SD	8.43		8.15		8.29	
Minimum	40		40		40	
Median	62.0		63.0		63.0	
Maximum	88		86		88	
Age class [years]						
< 65	271	(56.9%)	257	(56.1%)	528	(56.5%)
>= 65	205	(43.1%)	201	(43.9%)	406	(43.5%)

Post-text table 1.1-2
Weight, height and BMI at baseline
Population: Safety Set / Full Analysis Set

		QVA149 (N=476)	Tiotropium plus Formoterol (N=458)	Total (N=934)
Parameter				
Weight [kg]	N	476	458	934
	Nmiss	0	0	0
	Mean	78.1	77.1	77.6
	SD	16.43	15.76	16.10
	Minimum	42	41	41
	Median	76.1	77.0	77.0
	Maximum	123	134	134
Height [cm]	N	476	458	934
	Nmiss	0	0	0
	Mean	171.2	171.1	171.1
	SD	8.29	8.39	8.33
	Minimum	148	144	144
	Median	171.0	171.0	171.0
	Maximum	198	193	198
Body mass index (BMI)	N	476	458	934
	Nmiss	0	0	0
	Mean	26.6	26.3	26.4
	SD	4.82	4.60	4.71
	Minimum	15	16	15
	Median	26.2	25.8	26.0

Post-text table 1.1-2
Weight, height and BMI at baseline
Population: Safety Set / Full Analysis Set

Parameter	QVA149 (N=476)	Tiotropium plus Formoterol (N=458)	Total (N=934)
Maximum	40	40	40

Post-text table 1.1-3
Smoking status at baseline
Population: Safety Set / Full Analysis Set

Parameter	QVA149 (N=476)		Tiotropium plus Formoterol (N=458)		Total (N=934)	
Smoking status						
Ex-smoker	242	(50.8%)	234	(51.1%)	476	(51.0%)
Current smoker	234	(49.2%)	224	(48.9%)	458	(49.0%)
Estimated number of pack years						
N	476		458		934	
Nmiss	0		0		0	
Mean	41.1		41.8		41.4	
SD	19.07		19.58		19.32	
Minimum	10		10		10	
Median	40.0		40.0		40.0	
Maximum	114		120		120	

Post-text table 1.2-1
Details of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
Population: Full Analysis Set

	QVA149 (N=476)		Tiotropium plus Formoterol (N=458)		Total (N=934)	
Parameter						
Duration of COPD [years] (1)						
N	476		458		934	
Nmiss	0		0		0	
Mean	6.5		6.8		6.6	
SD	5.31		5.17		5.24	
Minimum	0		0		0	
Median	5.0		5.6		5.2	
Maximum	26		27		27	
Number of exacerbations during the 12 months before baseline						
None	411	(86.3%)	396	(86.5%)	807	(86.4%)
1	60	(12.6%)	57	(12.4%)	117	(12.5%)
2	3	(0.6%)	4	(0.9%)	7	(0.7%)
>= 3	2	(0.4%)	1	(0.2%)	3	(0.3%)
Severity of COPD (2)						
Stage I	1	(0.2%)	2	(0.4%)	3	(0.3%)
Stage II	267	(57.7%)	253	(55.7%)	520	(56.7%)
Stage III	193	(41.7%)	195	(43.0%)	388	(42.3%)
Stage IV	2	(0.4%)	4	(0.9%)	6	(0.7%)
Not categorized	13		4		17	

(1) at baseline (visit 3)

(2) Calculated using FEV1 and FVC values as measured at visit 2 according to GOLD 2010, patients with FVC >= 70% were excluded from categorization

Post-text table 1.2-1
Details of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
Population: Full Analysis Set

Parameter	QVA149 (N=476)		Tiotropium plus Formoterol (N=458)		Total (N=934)	
Use of inhaled corticosteroids (ICS) (1)						
No	275	(57.8%)	274	(59.8%)	549	(58.8%)
Yes	201	(42.2%)	184	(40.2%)	385	(41.2%)

(1) at baseline (visit 3)

(2) Calculated using FEV1 and FVC values as measured at visit 2 according to GOLD 2010, patients with FVC $\geq$ 70% were excluded from categorization

Post-text table 1.2-2

Summary of number of patients with 0,1,2,3 and more moderate or severe COPD exacerbations in the previous year by
ICS use and COPD disease severity (I, II, III, IV)
Population: Full Analysis Set

ADE01		Number of moderate or severe exacerbations			
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 and more n (%)
COPD-severity: I (N=3)					
ICS-use: Yes					
QVA	(N=0)	0	0	0	0
Tio + Fo	(N=0)	0	0	0	0
Total	(N=0)	0	0	0	0
ICS-use: No					
QVA	(N=1)	1 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Tio + Fo	(N=2)	2 (66.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	(N=3)	3 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
COPD-severity: II (N=520)					
ICS-use: Yes					
QVA	(N=100)	76 (14.62)	22 (4.23)	2 (0.38)	0 (0.00)
Tio + Fo	(N=78)	65 (12.50)	12 (2.31)	1 (0.19)	0 (0.00)
Total	(N=178)	141 (27.12)	34 (6.54)	3 (0.58)	0 (0.00)
ICS-use: No					
QVA	(N=167)	158 (30.38)	9 (1.73)	0 (0.00)	0 (0.00)
Tio + Fo	(N=175)	160 (30.77)	14 (2.69)	1 (0.19)	0 (0.00)
Total	(N=342)	318 (61.15)	23 (4.42)	1 (0.19)	0 (0.00)
COPD-severity: III (N=388)					
ICS-use: Yes					
QVA	(N=97)	75 (19.33)	20 (5.15)	0 (0.00)	2 (0.52)
Tio + Fo	(N=102)	81 (20.88)	18 (4.64)	2 (0.52)	1 (0.26)

N=Number of patients in the FAS

Post-text table 1.2-2

Summary of number of patients with 0,1,2,3 and more moderate or severe COPD exacerbations in the previous year by
ICS use and COPD disease severity (I, II, III, IV)
Population: Full Analysis Set

ADE01		Number of moderate or severe exacerbations			
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 and more n (%)
Total	(N=199)	156 (40.21)	38 (9.79)	2 (0.52)	3 (0.77)
ICS-use: No					
QVA	(N=96)	88 (22.68)	7 (1.80)	1 (0.26)	0 (0.00)
Tio + Fo	(N=93)	83 (21.39)	10 (2.58)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	(N=189)	171 (44.07)	17 (4.38)	1 (0.26)	0 (0.00)
COPD-severity: IV (N=6)					
ICS-use: Yes					
QVA	(N=2)	1 (16.67)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)
Tio + Fo	(N=3)	1 (16.67)	2 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	(N=5)	2 (33.33)	3 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ICS-use: No					
QVA	(N=0)	0	0	0	0
Tio + Fo	(N=1)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	(N=1)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
COPD not categorized (N=17)					
ICS-use: Yes					
QVA	(N=2)	2 (11.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Tio + Fo	(N=1)	0 (0.00)	1 (5.88)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	(N=3)	2 (11.76)	1 (5.88)	0 (0.00)	0 (0.00)
ICS-use: No					
QVA	(N=11)	10 (58.82)	1 (5.88)	0 (0.00)	0 (0.00)
Tio + Fo	(N=3)	3 (17.65)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

N=Number of patients in the FAS

Post-text table 1.2-2

Summary of number of patients with 0,1,2,3 and more moderate or severe COPD exacerbations in the previous year by
ICS use and COPD disease severity (I, II, III, IV)

Population: Full Analysis Set

ADE01		Number of moderate or severe exacerbations			
		0	1	2	3 and more
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	(N=14)	13 (76.47)	1 (5.88)	0 (0.00)	0 (0.00)
N=Number of patients in the FAS					

N=Number of patients in the FAS

Post-text table 2.1-1.1
Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	3	3	(0.6%)	3	3	(0.7%)	0.962	[0.220,4.210]	0.959
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Myocardial infarction	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Death	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pulmonary embolism	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.1
Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	2	2	(0.6%)	3	3	(1.0%)	0.627	[0.134,3.377]	0.629
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Myocardial infarction	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Pulmonary embolism	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.1

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Death	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.2

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Cardiac disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Myocardial infarction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.2

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	3	3	(1.5%)	2	2	(1.0%)	1.471	[0.274,6.877]	0.700
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Pulmonary embolism	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.3

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\leq$ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009, 3.945]	0.283
Cardiac disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Myocardial infarction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.3

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	3.062	[0.355,15.960]	0.371
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Pulmonary embolism	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.4

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.4

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.746	[0.319,14.317]	0.434
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Pulmonary embolism	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.5

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.5

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.5

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Cardiac disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Myocardial infarction	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-2.5

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	3	3	(3.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.388,141.878]	0.183
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Death	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Pulmonary embolism	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.1-3

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with
a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients died	3 (0.63)	3 (0.66)	0.96 [0.19; 4.80]	0.962

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.1-4

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by strata -
analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in SAF	N=271	N=257		
Number of patients died	0 (0.00)	1 (0.39)	n.c.	n.c.
≥ 65				
Number of patients in SAF	N=205	N=201		
Number of patients died	3 (1.46)	2 (1.00)	1.48 [0.24; 8.99]	0.671
Test of interaction				0.975
Gender:				
male				
Number of patients in SAF	N=317	N=298		
Number of patients died	2 (0.63)	3 (1.01)	0.62 [0.10; 3.78]	0.607
female				
Number of patients in SAF	N=159	N=160		
Number of patients died	1 (0.63)	0 (0.00)	n.c.	n.c.
Test of interaction				0.980
GOLD stage at study start:				
≤ II				
Number of patients in SAF	N=268	N=255		
Number of patients died	0 (0.00)	2 (0.78)	n.c.	n.c.
≥ III				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.1-4

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by strata -
analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=195	N=199		
Number of patients died	3 (1.54)	1 (0.50)	3.09 [0.32; 30.21]	0.330
Test of interaction				0.972
Use of ICS:				
No				
Number of patients in SAF	N=275	N=274		
Number of patients died	0 (0.00)	2 (0.73)	n.c.	n.c.
Yes				
Number of patients in SAF	N=201	N=184		
Number of patients died	3 (1.49)	1 (0.54)	2.77 [0.28; 27.09]	0.380
Test of interaction				0.972
GOLD stage at study start * use of ICS:				
≤II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=100	N=78		
Number of patients died	0 (0.00)	1 (1.28)	n.c.	n.c.
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=168	N=177		
Number of patients died	0 (0.00)	1 (0.56)	n.c.	n.c.
≥III				
ICS-use: Yes				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.1-4

Number (%) of patients with (all-cause) deaths during the double-blind, randomized treatment period by strata -
analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=99	N=105		
Number of patients died	3 (3.03)	0 (0.00)	n.c.	n.c.
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=96	N=94		
Number of patients died	0 (0.00)	1 (1.06)	n.c.	n.c.
Test of interaction				<.001

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.2-1.1
Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind,
randomized treatment period
Population: Full analysis set

	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	65	62	(13.0%)	84	70	(15.3%)	0.852	[0.622,1.169]	0.323
Moderate	55	52	(10.9%)	72	61	(13.3%)	0.820	[0.582,1.160]	0.264
Severe	10	10	(2.1%)	12	11	(2.4%)	0.875	[0.384,2.008]	0.759

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.1

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Full analysis set
Gender: Male

	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	37	36	(11.4%)	52	45	(15.1%)	0.752	[0.503,1.132]	0.173
Moderate	30	29	(9.1%)	44	38	(12.8%)	0.717	[0.458,1.133]	0.156
Severe	7	7	(2.2%)	8	7	(2.3%)	0.940	[0.346,2.555]	0.904

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.1
Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind,
randomized treatment period by gender
Population: Full analysis set
Gender: Female

	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	28	26	(16.4%)	32	25	(15.6%)	1.047	[0.636,1.720]	0.860
Moderate	25	23	(14.5%)	28	23	(14.4%)	1.006	[0.593,1.706]	0.981
Severe	3	3	(1.9%)	4	4	(2.5%)	0.755	[0.197,3.110]	0.728

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.2

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Full analysis set

Age class: < 65

	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	40	39	(14.4%)	35	31	(12.1%)	1.193	[0.769,1.839]	0.436
Moderate	34	33	(12.2%)	31	28	(10.9%)	1.118	[0.697,1.783]	0.650
Severe	6	6	(2.2%)	4	3	(1.2%)	1.897	[0.486,6.387]	0.389

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.2

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Full analysis set

Age class: >= 65

	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	25	23	(11.2%)	49	39	(19.4%)	0.578	[0.364,0.935]	0.025
Moderate	21	19	(9.3%)	41	33	(16.4%)	0.565	[0.338,0.963]	0.036
Severe	4	4	(2.0%)	8	8	(4.0%)	0.490	[0.168,1.601]	0.254

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.3

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Full analysis set
GOLD stage at study start: $\leq$ II

	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	30	30	(11.2%)	32	27	(10.6%)	1.057	[0.649,1.716]	0.828
Moderate	26	26	(9.7%)	28	23	(9.0%)	1.076	[0.633,1.820]	0.794
Severe	4	4	(1.5%)	4	4	(1.6%)	0.951	[0.261,3.475]	0.940

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.3

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Full analysis set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	34	31	(15.9%)	49	41	(20.6%)	0.772	[0.509,1.178]	0.232
Moderate	28	25	(12.8%)	42	37	(18.6%)	0.690	[0.437,1.102]	0.122
Severe	6	6	(3.1%)	7	6	(3.0%)	1.021	[0.350,2.973]	0.970

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.4

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set
use of ICS: No

	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	27	27	(9.8%)	36	33	(12.0%)	0.815	[0.508,1.316]	0.408
Moderate	23	23	(8.4%)	33	30	(10.9%)	0.764	[0.460,1.280]	0.311
Severe	4	4	(1.5%)	3	3	(1.1%)	1.328	[0.320,5.127]	0.726

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.4

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set
use of ICS: Yes

	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	38	35	(17.4%)	48	37	(20.1%)	0.866	[0.573,1.310]	0.498
Moderate	32	29	(14.4%)	39	31	(16.8%)	0.856	[0.541,1.359]	0.513
Severe	6	6	(3.0%)	9	8	(4.3%)	0.687	[0.257,1.906]	0.486

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.5

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set
GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	15	15	(8.9%)	18	15	(8.5%)	1.054	[0.538,2.062]	0.879
Moderate	14	14	(8.3%)	16	13	(7.3%)	1.135	[0.556,2.303]	0.733
Severe	1	1	(0.6%)	2	2	(1.1%)	0.527	[0.084,4.732]	0.655

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.5

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set
GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III no

	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	11	11	(11.5%)	17	17	(18.1%)	0.634	[0.323,1.280]	0.209
Moderate	8	8	(8.3%)	17	17	(18.1%)	0.461	[0.221,1.026]	0.058
Severe	3	3	(3.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.359,130.915]	0.201

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.5

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II yes

	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	15	15	(15.0%)	14	12	(15.4%)	0.975	[0.489,1.920]	0.927
Moderate	12	12	(12.0%)	12	10	(12.8%)	0.936	[0.432,1.999]	0.852
Severe	3	3	(3.0%)	2	2	(2.6%)	1.170	[0.222,5.394]	0.913

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-2.5

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III yes

	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	EX n	Patient n	Patient %	EX n	Patient n	Patient %			
Exacerbations									
Moderate/Severe	23	20	(20.2%)	32	24	(22.9%)	0.884	[0.528,1.491]	0.651
Moderate	20	17	(17.2%)	25	20	(19.0%)	0.902	[0.509,1.610]	0.735
Severe	3	3	(3.0%)	7	6	(5.7%)	0.530	[0.160,2.034]	0.387

EX: Exacerbation; : * Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Note: Exacerbations starting prior to first study drug treatment and/or exacerbations not meeting the criteria defined in the protocol are excluded from this table.

Exacerbation episodes less than 7 days apart were considered to be one continuous exacerbation.

Severe exacerbations are defined as those requiring an emergency room visit longer than 24 h (i.e. hospitalization).

Patients who had an exacerbation until 12-Nov-2012 were withdrawn after their first exacerbation.

Post-text table 2.2-3

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind,
randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=476	N=458		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	62 (13.03)	70 (15.28)	0.83 [0.57; 1.20]	0.323

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.2-4

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in FAS	N=271	N=257		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	39 (14.39)	31 (12.06)	1.23 [0.74; 2.03]	0.431
≥ 65				
Number of patients in FAS	N=205	N=201		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	23 (11.22)	39 (19.40)	0.52 [0.30; 0.92]	0.024
Test of interaction				0.027
Gender:				
male				
Number of patients in FAS	N=317	N=298		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	36 (11.36)	45 (15.10)	0.72 [0.45; 1.15]	0.172
female				
Number of patients in FAS	N=159	N=160		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	26 (16.35)	25 (15.63)	1.06 [0.58; 1.93]	0.859
Test of interaction				0.325
GOLD stage at study start:				
≤ II				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.2-4

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=268	N=255		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	30 (11.19)	27 (10.59)	1.06 [0.61; 1.85]	0.824
≥ III				
Number of patients in FAS	N=195	N=199		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	31 (15.90)	41 (20.60)	0.73 [0.43; 1.22]	0.229
Test of interaction				0.324
Use of ICS:				
No				
Number of patients in FAS	N=275	N=274		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	27 (9.82)	33 (12.04)	0.80 [0.46; 1.36]	0.404
Yes				
Number of patients in FAS	N=201	N=184		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	35 (17.41)	37 (20.11)	0.84 [0.50; 1.40]	0.499
Test of interaction				0.891
GOLD stage at study start * use of ICS:				
≤II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=100	N=78		

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.2-4

Analysis of the number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	15 (15.00)	12 (15.38)	0.97 [0.42; 2.23]	0.943
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=168	N=177		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	15 (8.93)	15 (8.47)	1.06 [0.50; 2.25]	0.881
≥ III				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=99	N=105		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	20 (20.20)	24 (22.86)	0.85 [0.44; 1.68]	0.646
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=96	N=94		
Number of patients with at least one moderate/severe COPD exacerbation	11 (11.46)	17 (18.09)	0.59 [0.26; 1.34]	0.203
Test of interaction				0.748

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.2-5

Analysis of the number of patients with at least one severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=476	N=458		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	10 (2.10)	11 (2.40)	0.87 [0.37; 2.08]	0.757

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.2-6

Analysis of the number of patients with at least one severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in FAS	N=271	N=257		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	6 (2.21)	3 (1.17)	1.92 [0.47; 7.77]	0.362
≥ 65				
Number of patients in FAS	N=205	N=201		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	4 (1.95)	8 (3.98)	0.48 [0.14; 1.63]	0.238
Test of interaction				0.143
Gender:				
male				
Number of patients in FAS	N=317	N=298		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	7 (2.21)	7 (2.35)	0.94 [0.32; 2.71]	0.907
female				
Number of patients in FAS	N=159	N=160		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	3 (1.89)	4 (2.50)	0.75 [0.16; 3.43]	0.710
Test of interaction				0.812
GOLD stage at study start:				
≤ II				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.2-6

Analysis of the number of patients with at least one severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=268	N=255		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	4 (1.49)	4 (1.57)	0.95 [0.23; 3.86]	0.944
≥ III				
Number of patients in FAS	N=195	N=199		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	6 (3.08)	6 (3.02)	1.02 [0.32; 3.23]	0.972
Test of interaction				0.938
Use of ICS:				
No				
Number of patients in FAS	N=275	N=274		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	4 (1.45)	3 (1.09)	1.33 [0.29; 6.03]	0.708
Yes				
Number of patients in FAS	N=201	N=184		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	6 (2.99)	8 (4.35)	0.68 [0.23; 2.00]	0.478
Test of interaction				0.473
GOLD stage at study start * use of ICS:				
≤II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=100	N=78		

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.2-6

Analysis of the number of patients with at least one severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	3 (3.00)	2 (2.56)	1.18 [0.19; 7.30]	0.862
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=168	N=177		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	1 (0.60)	2 (1.13)	0.52 [0.05; 5.88]	0.599
≥ III				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=99	N=105		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	3 (3.03)	6 (5.71)	0.52 [0.12; 2.14]	0.360
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=96	N=94		
Number of patients with at least one severe COPD exacerbation	3 (3.13)	0 (0.00)	n.c.	n.c.
Test of interaction				0.910

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.2-7

Analysis of the number of patients with at least one moderate COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=476	N=458		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	52 (10.92)	61 (13.32)	0.80 [0.54; 1.18]	0.263

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.2-8

Analysis of the number of patients with at least one moderate COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in FAS	N=271	N=257		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	33 (12.18)	28 (10.89)	1.13 [0.66; 1.94]	0.645
≥ 65				
Number of patients in FAS	N=205	N=201		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	19 (9.27)	33 (16.42)	0.52 [0.28; 0.95]	0.034
Test of interaction				0.058
Gender:				
male				
Number of patients in FAS	N=317	N=298		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	29 (9.15)	38 (12.75)	0.69 [0.41; 1.15]	0.154
female				
Number of patients in FAS	N=159	N=160		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	23 (14.47)	23 (14.38)	1.01 [0.54; 1.89]	0.982
Test of interaction				0.357
GOLD stage at study start:				
≤ II				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.2-8

Analysis of the number of patients with at least one moderate COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=268	N=255		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	26 (9.70)	23 (9.02)	1.08 [0.60; 1.96]	0.789
≥ III				
Number of patients in FAS	N=195	N=199		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	25 (12.82)	37 (18.59)	0.64 [0.37; 1.12]	0.118
Test of interaction				0.206
Use of ICS:				
No				
Number of patients in FAS	N=275	N=274		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	23 (8.36)	30 (10.95)	0.74 [0.42; 1.32]	0.307
Yes				
Number of patients in FAS	N=201	N=184		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	29 (14.43)	31 (16.85)	0.83 [0.48; 1.45]	0.514
Test of interaction				0.778
GOLD stage at study start * use of ICS:				
≤II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=100	N=78		

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.2-8

Analysis of the number of patients with at least one moderate COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	12 (12.00)	10 (12.82)	0.93 [0.38; 2.29]	0.869
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=168	N=177		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	14 (8.33)	13 (7.34)	1.15 [0.52; 2.52]	0.733
≥ III				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=99	N=105		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	17 (17.17)	20 (19.05)	0.88 [0.43; 1.81]	0.729
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=96	N=94		
Number of patients with at least one moderate COPD exacerbation	8 (8.33)	17 (18.09)	0.41 [0.17; 1.01]	0.053
Test of interaction				0.379

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.3-1.1
Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period
Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n/N' (%)	Tiotropium + Formoterol n/N' (%)	HR [95 % CI]	p-value
Number of patients in FAS	N=476	N=458		
Time to occur of the first moderate or severe COPD-exacerbation	62/476 (13.03)	70/458 (15.28)	0.83 [0.58; 1.21]	0.333
N'=Number of patients in the analysis (from FAS) n=Number of patients with moderate or severe exacerbations				
HR=Hazard Ratio, estimated by a cox regression model stratified by center including the covariates treatment and baseline COPD exacerbation history (0, 1, 2, >=3 in the previous year)				

Post-text table 2.3-2.1
Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n/N' (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	HR [95 % CI]	p-value
Gender: (post-hoc defined)				
male				
Number of patients in FAS	N=317	N=298		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	36/317 (11.36)	45/298 (15.10)	0.62 [0.37; 1.03]	0.067
female				
Number of patients in FAS	N=159	N=160		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	26/159 (16.35)	25/160 (15.63)	0.76 [0.38; 1.53]	0.448
Interaction test				0.481
N'=Number of patients in the analysis (from FAS) n=Number of patients with moderate or severe exacerbations				
HR=Hazard Ratio, estimated by a cox regression model stratified by center including the covariates treatment and baseline COPD exacerbation history (0, 1, 2, >=3 in the previous year)				

Post-text table 2.3-2.2
Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, ≥ 65 years)
Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n/N' (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	HR [95 % CI]	p-value
Age: (post-hoc defined)				
< 65 age				
Number of patients in FAS	N=271	N=257		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	39/271 (14.39)	31/257 (12.06)	1.39 [0.80; 2.39]	0.239
≥ 65				
Number of patients in FAS	N=205	N=201		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	23/205 (11.22)	39/201 (19.40)	0.47 [0.23; 0.97]	0.043
Interaction test				0.024
N'=Number of patients in the analysis (from FAS)				
n=Number of patients with moderate or severe exacerbations				
HR=Hazard Ratio, estimated by a cox regression model stratified by center including the covariates treatment and baseline COPD exacerbation history (0, 1, 2, ≥3 in the previous year)				

Post-text table 2.3-2.3
Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)
Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n/N' (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	HR [95 % CI]	p-value
COPD-stage after GOLD: (post-hoc defined)				
$\leq$ II				
Number of patients in FAS	N=268	N=255		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	30/268 (11.19)	27/255 (10.59)	0.80 [0.44; 1.48]	0.483
$\geq$ III				
Number of patients in FAS	N=195	N=199		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	31/195 (15.90)	41/199 (20.60)	0.70 [0.40; 1.24]	0.222
Interaction test				0.511
N'=Number of patients in the analysis (from FAS)				
n=Number of patients with moderate or severe exacerbations				
HR=Hazard Ratio, estimated by a cox regression model stratified by center including the covariates treatment and baseline COPD exacerbation history (0, 1, 2, $\geq$ 3 in the previous year)				

Post-text table 2.3-2.4
Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n/N' (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	HR [95 % CI]	p-value
ICS-use: (post-hoc definiert)				
No				
Number of patients in FAS	N=275	N=274		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	27/275 (9.82)	33/274 (12.04)	0.93 [0.52; 1.68]	0.820
Yes				
Number of patients in FAS	N=201	N=184		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	35/201 (17.41)	37/184 (20.11)	0.77 [0.44; 1.34]	0.354
Interaction test				0.837
N'=Number of patients in the analysis (from FAS)				
n=Number of patients with moderate or severe exacerbations				
HR=Hazard Ratio, estimated by a cox regression model stratified by center including the covariates treatment and baseline COPD exacerbation history (0, 1, 2, >=3 in the previous year)				

Post-text table 2.3-2.5
Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)
Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n/N' (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	HR [95 % CI]	p-value
COPD-stage: (post-hoc defined)				
$\leq$ II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=100	N=78		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	15/100 (15.00)	12/78 (15.38)	0.83 [0.21; 3.22]	0.787
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=168	N=177		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	15/168 (8.93)	15/177 (8.47)	0.74 [0.32; 1.75]	0.498
$\geq$ III				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=99	N=105		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	20/99 (20.20)	24/105 (22.86)	0.63 [0.29; 1.39]	0.251
ICS-use: No				

Post-text table 2.3-2.5

Cox-Regression of time to first moderate or severe COPD exacerbation over the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n/N' (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	HR [95 % CI]	p-value
Number of patients in FAS	N=96	N=94		
Time to occurrence of first moderate or severe COPD-exacerbation	11/96 (11.46)	17/94 (18.09)	0.73 [0.26; 2.05]	0.551
Interaction test				0.937
N'=Number of patients in the analysis (from FAS)				
n=Number of patients with moderate or severe exacerbations				
HR=Hazard Ratio, estimated by a cox regression model stratified by center including the covariates treatment and baseline COPD exacerbation history (0, 1, 2, $\geq$ 3 in the previous year)				

Post-text table 2.4-1.1
Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)					
			Unadjusted	Two-sided 95% CI				
Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
V3 (BL)	QVA149	469	6.53 (1.998)					
	Tiotropium plus Formoterol	454	6.37 (2.083)					
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	923	0.16 (2.040)					
V5 (D85)	QVA149 (abs.)	427	1.61 (2.896)	1.29	0.16			
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	412	1.23 (2.914)	1.20	0.16			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	839	0.38 (2.905)	0.09	0.19	-0.28	0.47	0.624
V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	462	1.34 (3.440)	1.13	0.18			
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	443	0.87 (3.439)	0.75	0.18			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	905	0.47 (3.439)	0.38	0.22	-0.06	0.82	0.087

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment
LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).
LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit
(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA
(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

Post-text table 2.4-2.1
Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by gender
Population: Full analysis set

Subgroup = Gender	Visit		N	Unadjusted Mean (SD)	Results from ANCOVA model (1) Two-sided 95% CI				
					LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
Male	V3 (BL)	QVA149	313	6.56 (2.042)					
		Tiotropium plus Formoterol	295	6.38 (2.120)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	608	0.18 (2.080)					
Female	V3 (BL)	QVA149	156	6.46 (1.912)					
		Tiotropium plus Formoterol	159	6.34 (2.018)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	315	0.12 (1.967)					
Male	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	291	1.54 (2.840)	1.30	0.18			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	265	1.04 (2.786)	1.05	0.19			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	556	0.51 (2.814)	0.25	0.25	-0.23	0.73	0.306
Female	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	136	1.74 (3.021)	1.43	0.29			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	147	1.58 (3.112)	1.77	0.25			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	283	0.16 (3.069)	-0.34	0.38	-1.10	0.41	0.370
Male	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	312	1.29 (3.391)	0.99	0.20			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	286	0.70 (3.150)	0.47	0.21			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	598	0.59 (3.278)	0.52	0.27	-0.02	1.06	0.060
Female	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	150	1.46 (3.548)	1.17	0.33			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gender, gender*treatment for the interaction term gender*treatment: p = 0.269

Post-text table 2.4-2.1
Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by gender
Population: Full analysis set

Subgroup = Gender Visit		Results from ANCOVA model (1)						
		Unadjusted	Two-sided 95% CI					
		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	157	1.19 (3.901)	1.16	0.31			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	307	0.27 (3.732)	0.01	0.44	-0.86	0.89	0.976

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gender, gender*treatment for the interaction term gender*treatment: p = 0.269

Post-text table 2.4-2.2
Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)						
			Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = Age class	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
< 65	V3 (BL)	QVA149	266	6.66 (1.988)					
		Tiotropium plus Formoterol	253	6.37 (2.109)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	519	0.29 (2.048)					
≥ 65	V3 (BL)	QVA149	203	6.35 (2.003)					
		Tiotropium plus Formoterol	201	6.36 (2.055)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	404	-0.01 (2.029)					
< 65	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	248	1.65 (2.842)	1.39	0.21			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	238	1.47 (2.958)	1.55	0.20			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	486	0.18 (2.899)	-0.17	0.27	-0.70	0.37	0.542
≥ 65	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	179	1.55 (2.978)	1.41	0.24			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	174	0.90 (2.829)	0.95	0.25			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	353	0.65 (2.905)	0.46	0.34	-0.21	1.13	0.181
< 65	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	266	1.45 (3.422)	1.15	0.24			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	249	1.07 (3.419)	1.03	0.23			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	515	0.38 (3.421)	0.12	0.31	-0.49	0.73	0.691
≥ 65	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	196	1.19 (3.466)	1.14	0.27			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, age class, age class*treatment for the interaction term age class*treatment: p = 0.406

Post-text table 2.4-2.2
Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, >= 65 years)
Population: Full analysis set

		Results from ANCOVA model (1)						
		Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = Age class	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	194	0.61 (3.455)	0.59	0.28			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	390	0.58 (3.460)	0.55	0.38	-0.20	1.29	0.148

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, age class, age class*treatment for the interaction term age class*treatment: p = 0.406

Post-text table 2.4-2.3
Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)						
			Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
<= II	V3 (BL)	QVA149	263	7.05 (1.817)					
		Tiotropium plus Formoterol	252	6.75 (1.855)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	515	0.30 (1.836)					
>= III	V3 (BL)	QVA149	193	5.76 (1.980)					
		Tiotropium plus Formoterol	199	5.89 (2.235)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	392	-0.13 (2.113)					
<= II	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	244	1.64 (2.991)	1.30	0.20			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	232	1.29 (2.904)	1.32	0.21			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	476	0.35 (2.949)	-0.02	0.28	-0.57	0.52	0.933
>= III	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	173	1.50 (2.782)	1.19	0.24			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	176	1.20 (2.932)	1.01	0.23			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	349	0.30 (2.858)	0.17	0.32	-0.45	0.80	0.584
<= II	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	261	1.54 (3.392)	1.21	0.22			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	249	1.18 (3.412)	0.99	0.24			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	510	0.36 (3.402)	0.22	0.31	-0.39	0.82	0.477

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage, gold stage*treatment for the interaction term gold stage*treatment: p = 0.389

Post-text table 2.4-2.3
Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)
Population: Full analysis set

			Unadjusted		Results from ANCOVA model (1)				
					Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
$\geq$ III	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	189	1.02 (3.524)	0.82	0.30			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	190	0.51 (3.450)	0.25	0.29			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	379	0.50 (3.487)	0.56	0.39	-0.21	1.33	0.153

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage, gold stage*treatment for the interaction term gold stage*treatment: p = 0.389

Post-text table 2.4-2.4
Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)						
			Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
No	V3 (BL)	QVA149	269	6.90 (1.920)					
		Tiotropium plus Formoterol	270	6.60 (1.937)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	539	0.30 (1.928)					
Yes	V3 (BL)	QVA149	200	6.03 (1.996)					
		Tiotropium plus Formoterol	184	6.02 (2.242)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	384	0.00 (2.117)					
No	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	249	1.82 (2.879)	1.40	0.20			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	252	1.30 (2.914)	1.19	0.20			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	501	0.51 (2.897)	0.20	0.26	-0.32	0.72	0.443
Yes	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	178	1.31 (2.904)	1.25	0.24			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	160	1.12 (2.920)	1.07	0.26			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	338	0.20 (2.912)	0.18	0.34	-0.49	0.84	0.597
No	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	268	1.78 (3.230)	1.65	0.23			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	270	1.03 (3.420)	0.99	0.23			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	538	0.75 (3.327)	0.66	0.30	0.08	1.24	0.027
Yes	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	194	0.74 (3.632)	0.62	0.28			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, ics usage, ics usage*treatment for the interaction term ics usage*treatment: p = 0.189

Post-text table 2.4-2.4
Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set

		Unadjusted		Results from ANCOVA model (1)				
				Two-sided 95% CI				
Subgroup = use of ICS	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	173	0.62 (3.463)	0.42	0.30			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	367	0.11 (3.553)	0.21	0.39	-0.56	0.97	0.596

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, ics usage, ics usage*treatment for the interaction term ics usage*treatment: p = 0.189

Post-text table 2.4-2.5

Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)					
			Unadjusted		Two-sided 95% CI			
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL
$\leq$ II no	V3 (BL)	QVA149	164	7.26 (1.768)				
		Tiotropium plus Formoterol	174	6.83 (1.780)				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	338	0.42 (1.774)				
$\geq$ III no	V3 (BL)	QVA149	94	6.19 (1.985)				
		Tiotropium plus Formoterol	94	6.21 (2.084)				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	188	-0.02 (2.035)				
$\leq$ II yes	V3 (BL)	QVA149	99	6.72 (1.857)				
		Tiotropium plus Formoterol	78	6.56 (2.010)				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	177	0.15 (1.926)				
$\geq$ III yes	V3 (BL)	QVA149	99	5.35 (1.897)				
		Tiotropium plus Formoterol	105	5.61 (2.335)				

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.356

Post-text table 2.4-2.5

Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

		Results from ANCOVA model (1)						
		Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
$\leq$ II no	V5 (D85)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	204	-0.26 (2.134)				
		QVA149 (abs.)	151	1.80 (2.973)	1.40	0.26		
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	165	1.41 (2.924)	1.12	0.26		
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	316	0.39 (2.948)	0.28	0.37	-0.45	1.00
$\geq$ III no	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	89	1.73 (2.758)	1.31	0.35		
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	84	1.20 (2.878)	1.39	0.35		
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	173	0.53 (2.817)	-0.08	0.51	-1.09	0.93
		QVA149 (abs.)	93	1.39 (3.018)	1.48	0.34		
$\leq$ II yes	V5 (D85)	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	67	1.00 (2.855)	1.01	0.44		
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	160	0.39 (2.951)	0.47	0.61	-0.74	1.69
		QVA149 (abs.)	84	1.25 (2.802)	1.31	0.36		
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	92	1.20 (2.995)	0.89	0.32		

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.356

Post-text table 2.4-2.5

Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

		Results from ANCOVA model (1)							
		Unadjusted		Two-sided 95% CI					
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
$\leq$ II no	V7 (EoS)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	176	0.05 (2.905)	0.42	0.50	-0.58	1.41	0.407
		QVA149 (abs.)	163	1.78 (3.139)	1.48	0.29			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	175	1.37 (3.421)	1.28	0.29			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	338	0.41 (3.288)	0.20	0.40	-0.59	0.99	0.614
$\geq$ III no	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	95	1.68 (3.471)	1.59	0.42			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	92	0.47 (3.351)	0.57	0.41			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	187	1.21 (3.412)	1.02	0.60	-0.17	2.20	0.092
		QVA149 (abs.)	98	1.14 (3.758)	1.19	0.38			
$\leq$ II yes	V7 (EoS)	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	74	0.74 (3.372)	0.55	0.48			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	172	0.40 (3.597)	0.64	0.66	-0.68	1.96	0.336
		QVA149 (abs.)	94	0.34 (3.466)	0.01	0.44			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.356

Post-text table 2.4-2.5

Analysis of the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

		Results from ANCOVA model (1)						
		Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	98	0.55 (3.558)	0.43	0.41			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	192	-0.21 (3.513)	-0.41	0.62	-1.64	0.81	0.502

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.356

Post-text table 2.5-1.1

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)

Population: Full analysis set

	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	462	229	(49.6%)	443	188	(42.4%)	1.168	[1.013,1.346]	0.033

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-2

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=476	N=458		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	229/462 (49.57)	188/443 (42.44)	1.33 [1.03; 1.73]	0.032

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.5-3.1

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by gender

Population: Full analysis set

Gender: Male

	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	312	162	(51.9%)	286	118	(41.3%)	1.258	[1.056,1.497]	0.010

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.1

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by gender

Population: Full analysis set

Gender: Female

	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	150	67	(44.7%)	157	70	(44.6%)	1.002	[0.782,1.284]	0.988

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.2

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Full analysis set

Age class: < 65

	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	266	134	(50.4%)	249	111	(44.6%)	1.130	[0.941,1.355]	0.191

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.2

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Full analysis set

Age class: ≥ 65

	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	196	95	(48.5%)	194	77	(39.7%)	1.221	[0.974,1.527]	0.083

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.3

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Full analysis set
GOLD stage at study start: $\leq$ II

	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	261	129	(49.4%)	249	115	(46.2%)	1.070	[0.892,1.282]	0.466

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.3

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Full analysis set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	189	92	(48.7%)	190	73	(38.4%)	1.267	[1.004,1.594]	0.046

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set
use of ICS: No

	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	268	149	(55.6%)	270	124	(45.9%)	1.211	[1.023,1.430]	0.026

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

use of ICS: Yes

	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	194	80	(41.2%)	173	64	(37.0%)	1.115	[0.862,1.438]	0.411

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	163	88	(54.0%)	175	89	(50.9%)	1.062	[0.867,1.299]	0.564

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III no

	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	95	54	(56.8%)	92	35	(38.0%)	1.494	[1.089,2.030]	0.013

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II yes

	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	98	41	(41.8%)	74	26	(35.1%)	1.191	[0.807,1.738]	0.387

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III yes

	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 1	94	38	(40.4%)	98	38	(38.8%)	1.043	[0.737,1.474]	0.814

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.5-4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in FAS	N=271	N=257		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	134/266 (50.38)	111/249 (44.58)	1.26 [0.89; 1.79]	0.189
≥ 65				
Number of patients in FAS	N=205	N=201		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	95/196 (48.47)	77/194 (39.69)	1.43 [0.96; 2.14]	0.082
Test of interaction				0.646
Gender:				
male				
Number of patients in FAS	N=317	N=298		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	162/312 (51.92)	118/286 (41.26)	1.54 [1.11; 2.13]	0.009
female				
Number of patients in FAS	N=159	N=160		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	67/150 (44.67)	70/157 (44.59)	1.00 [0.64; 1.58]	0.989
Test of interaction				0.132
GOLD stage at study start:				
$\leq II$				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.5-4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=268	N=255		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	129/261 (49.43)	115/249 (46.18)	1.14 [0.80; 1.61]	0.464
$\geq$ III				
Number of patients in FAS	N=195	N=199		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	92/189 (48.68)	73/190 (38.42)	1.52 [1.01; 2.29]	0.045
Test of interaction				0.292
Use of ICS:				
No				
Number of patients in FAS	N=275	N=274		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	149/268 (55.60)	124/270 (45.93)	1.47 [1.05; 2.07]	0.026
Yes				
Number of patients in FAS	N=201	N=184		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	80/194 (41.24)	64/173 (36.99)	1.20 [0.78; 1.82]	0.407
Test of interaction				0.447
GOLD stage at study start * use of ICS:				
$\leq$ II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=100	N=78		

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.5-4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	41/98 (41.84)	26/74 (35.14)	1.33 [0.71; 2.49]	0.374
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=168	N=177		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	88/163 (53.99)	89/175 (50.86)	1.13 [0.74; 1.74]	0.565
$\geq$ III				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=99	N=105		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	38/94 (40.43)	38/98 (38.78)	1.07 [0.60; 1.92]	0.815
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=96	N=94		
Number of patients with improvement of ≥ 1 in the TDI total score at Week 26 (LOCF)	54/95 (56.84)	35/92 (38.04)	2.14 [1.19; 3.86]	0.011
Test of interaction				0.305

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.6-1.1
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF)
Population: Full analysis set

Visit		Results from ANCOVA model (1)						
		Unadjusted		LS Mean	SE	Two-sided 95% CI		P-value (3)
		N	Mean (SD)			LL	UL	
V3 (BL)	QVA149	474	17.77 (6.971)					
	Tiotropium plus Formoterol	458	17.68 (7.111)					
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	932	0.09 (7.040)					
V5 (D85)	QVA149 (abs.)	432	16.14 (6.958)	15.93	0.26			
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	421	16.92 (6.800)	16.72	0.26			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	853	-0.79 (6.881)	-0.79	0.33	-1.43	-0.15	0.016
	QVA149 (Change from BL)	430	-1.50 (5.141)	-1.62	0.26			
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	421	-0.58 (5.053)	-0.83	0.26			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	851	-0.93 (5.098)	-0.79	0.33	-1.43	-0.15	0.016
V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	476	17.41 (7.228)	17.55	0.29			
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	458	18.03 (7.327)	18.12	0.29			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	934	-0.63 (7.277)	-0.57	0.36	-1.27	0.14	0.116
	QVA149 (Change from BL)	474	-0.36 (5.684)	-0.17	0.29			
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	458	0.36 (5.810)	0.40	0.29			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	932	-0.72 (5.746)	-0.57	0.36	-1.27	0.14	0.116

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment
LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).
LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit
(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA
(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

Post-text table 2.6-2.1
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by gender
Population: Full analysis set

Subgroup = Gender	Visit		N	Unadjusted Mean (SD)	Results from ANCOVA model (1) Two-sided 95% CI				
					LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
Male	V3 (BL)	QVA149	316	17.45 (7.126)					
		Tiotropium plus Formoterol	298	16.85 (6.938)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	614	0.60 (7.035)					
Female	V3 (BL)	QVA149	158	18.39 (6.627)					
		Tiotropium plus Formoterol	160	19.21 (7.198)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	318	-0.81 (6.920)					
Male	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	294	16.05 (6.930)	15.46	0.31			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	273	16.25 (6.638)	16.34	0.33			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	567	-0.19 (6.791)	-0.88	0.42	-1.70	-0.06	0.035
		QVA149 (Change from BL)	293	-1.29 (5.086)	-1.52	0.31			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	273	-0.34 (4.864)	-0.64	0.33			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	566	-0.95 (4.980)	-0.88	0.42	-1.70	-0.06	0.035
Female	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	138	16.31 (7.041)	16.75	0.46			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	148	18.17 (6.940)	17.43	0.41			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	286	-1.86 (6.989)	-0.68	0.61	-1.88	0.52	0.263
		QVA149 (Change from BL)	137	-1.96 (5.246)	-1.97	0.46			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	148	-1.02 (5.375)	-1.29	0.41			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gender, gender*treatment for the interaction term gender*treatment: p = 0.144

Post-text table 2.6-2.1
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by gender
Population: Full analysis set

Subgroup = Gender	Visit		N	Unadjusted Mean (SD)	Results from ANCOVA model (1) Two-sided 95% CI				
					LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
Male	V7 (EoS)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	285	-0.94 (5.313)	-0.68	0.61	-1.88	0.52	0.263
		QVA149 (abs.)	317	17.48 (7.017)	17.23	0.33			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	298	17.42 (7.021)	17.59	0.34			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	615	0.06 (7.019)	-0.36	0.44	-1.23	0.50	0.407
		QVA149 (Change from BL)	316	0.03 (5.350)	0.06	0.33			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	298	0.57 (5.531)	0.43	0.34			
Female	V7 (EoS)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	614	-0.53 (5.439)	-0.36	0.44	-1.23	0.50	0.407
		QVA149 (abs.)	159	17.26 (7.652)	17.83	0.51			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	160	19.18 (7.759)	19.07	0.49			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	319	-1.92 (7.706)	-1.24	0.69	-2.60	0.11	0.071
		QVA149 (Change from BL)	158	-1.15 (6.243)	-0.97	0.51			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	160	-0.03 (6.298)	0.27	0.49			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	318	-1.13 (6.270)	-1.24	0.69	-2.60	0.11	0.071

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gender, gender*treatment for the interaction term gender*treatment: p = 0.144

Post-text table 2.6-2.2
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)						
			Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = Age class	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
< 65	V3 (BL)	QVA149	269	18.26 (6.938)					
		Tiotropium plus Formoterol	257	18.60 (7.264)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	526	-0.34 (7.100)					
≥ 65	V3 (BL)	QVA149	205	17.12 (6.977)					
		Tiotropium plus Formoterol	201	16.49 (6.744)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	406	0.63 (6.863)					
< 65	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	252	16.37 (6.822)	16.47	0.34			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	242	17.79 (7.068)	17.45	0.33			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	494	-1.43 (6.943)	-0.97	0.45	-1.85	-0.09	0.030
		QVA149 (Change from BL)	250	-1.96 (4.842)	-1.93	0.34			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	242	-0.74 (5.291)	-0.96	0.33			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	492	-1.22 (5.068)	-0.97	0.45	-1.85	-0.09	0.030
≥ 65	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	180	15.82 (7.152)	15.20	0.41			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	179	15.75 (6.248)	15.84	0.42			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	359	0.07 (6.717)	-0.64	0.57	-1.77	0.49	0.265

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, age class, age class*treatment for the interaction term age class*treatment: p = 0.995

Post-text table 2.6-2.2
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, >= 65 years)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)						
			Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = Age class	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
< 65	V7 (EoS)	QVA149 (Change from BL)	180	-0.87 (5.481)	-1.20	0.41			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	179	-0.36 (4.719)	-0.56	0.42			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	359	-0.51 (5.115)	-0.64	0.57	-1.77	0.49	0.265
		QVA149 (abs.)	271	17.72 (7.329)	18.19	0.39			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	257	18.67 (7.412)	18.52	0.38			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	528	-0.95 (7.370)	-0.33	0.50	-1.32	0.66	0.513
		QVA149 (Change from BL)	269	-0.55 (5.858)	-0.24	0.39			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	257	0.06 (6.198)	0.09	0.38			
>= 65	V7 (EoS)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	526	-0.61 (6.026)	-0.33	0.50	-1.32	0.66	0.513
		QVA149 (abs.)	205	17.00 (7.090)	16.54	0.45			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	201	17.23 (7.154)	17.45	0.46			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	406	-0.23 (7.122)	-0.91	0.62	-2.12	0.31	0.142
		QVA149 (Change from BL)	205	-0.12 (5.452)	-0.26	0.45			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, age class, age class*treatment for the interaction term age class*treatment: p = 0.995

Post-text table 2.6-2.2
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, >= 65 years)
Population: Full analysis set

Subgroup = Age class	Visit	N	Unadjusted Mean (SD)	Results from ANCOVA model (1) Two-sided 95% CI				
				LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	201	0.74 (5.265)	0.64	0.46			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	406	-0.86 (5.360)	-0.91	0.62	-2.12	0.31	0.142

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, age class, age class*treatment for the interaction term age class*treatment: p = 0.995

Post-text table 2.6-2.3
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)						
			Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
$\leq$ II	V3 (BL)	QVA149	267	17.37 (6.931)					
		Tiotropium plus Formoterol	255	17.05 (6.879)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	522	0.32 (6.906)					
$\geq$ III	V3 (BL)	QVA149	194	18.41 (7.091)					
		Tiotropium plus Formoterol	199	18.42 (7.396)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	393	-0.01 (7.247)					
$\leq$ II	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	248	15.67 (7.070)	15.51	0.34			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	237	16.22 (6.305)	16.01	0.36			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	485	-0.55 (6.707)	-0.50	0.46	-1.40	0.40	0.277
		QVA149 (Change from BL)	247	-1.63 (5.196)	-1.55	0.34			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	237	-0.64 (5.191)	-1.05	0.36			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	484	-0.99 (5.194)	-0.50	0.46	-1.40	0.40	0.277
$\geq$ III	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	174	16.76 (6.816)	16.74	0.44			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	180	17.72 (7.317)	17.73	0.41			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage, gold stage*treatment for the interaction term gold stage*treatment: p = 0.864

Post-text table 2.6-2.3
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)							
			Unadjusted		Two-sided 95% CI					
Subgroup = GOLD stage at study start	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)	
<= II	V7 (EoS)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	354	-0.96 (7.075)	-0.99	0.57	-2.10	0.13	0.083	
		QVA149 (Change from BL)	173	-1.46 (5.101)	-1.51	0.44				
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	180	-0.57 (4.902)	-0.52	0.41				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	353	-0.89 (5.000)	-0.99	0.57	-2.10	0.13	0.083	
	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	268	16.82 (7.189)	16.75	0.38				
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	255	17.22 (6.700)	17.36	0.41				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	523	-0.39 (6.955)	-0.62	0.52	-1.63	0.40	0.234	
		QVA149 (Change from BL)	267	-0.57 (5.791)	-0.47	0.38				
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	255	0.17 (5.696)	0.15	0.41				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	522	-0.73 (5.745)	-0.62	0.52	-1.63	0.40	0.234	
	>= III	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	195	18.34 (7.215)	18.75	0.47			
			Tiotropium plus Formoterol (abs.)	199	18.97 (7.973)	19.17	0.44			
			QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	394	-0.63 (7.607)	-0.42	0.60	-1.60	0.76	0.484

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage, gold stage*treatment for the interaction term gold stage*treatment: p = 0.864

Post-text table 2.6-2.3
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)
Population: Full analysis set

		Unadjusted		Results from ANCOVA model (1)				
				Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
	QVA149 (Change from BL)	194	-0.06 (5.581)	0.33	0.47			
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	199	0.55 (5.995)	0.75	0.44			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	393	-0.60 (5.794)	-0.42	0.60	-1.60	0.76	0.484

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage, gold stage*treatment for the interaction term gold stage*treatment: p = 0.864

Post-text table 2.6-2.4
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)						
			Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
No	V3 (BL)	QVA149	274	16.97 (6.781)					
		Tiotropium plus Formoterol	274	17.41 (6.780)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	548	-0.44 (6.780)					
Yes	V3 (BL)	QVA149	200	18.86 (7.097)					
		Tiotropium plus Formoterol	184	18.07 (7.579)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	384	0.78 (7.332)					
No	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	251	15.06 (6.943)	14.99	0.34			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	256	16.63 (6.405)	16.40	0.34			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	507	-1.57 (6.677)	-1.41	0.44	-2.28	-0.54	0.002
		QVA149 (Change from BL)	250	-1.73 (5.166)	-2.10	0.34			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	256	-0.75 (5.104)	-0.69	0.34			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	506	-0.98 (5.135)	-1.41	0.44	-2.28	-0.54	0.002
Yes	V5 (D85)	QVA149 (abs.)	181	17.62 (6.719)	17.31	0.42			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	165	17.38 (7.368)	17.57	0.45			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	346	0.25 (7.036)	-0.25	0.58	-1.40	0.89	0.662

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, ics usage, ics usage*treatment for the interaction term ics usage*treatment: p = 0.037

Post-text table 2.6-2.4
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set

				Unadjusted		Results from ANCOVA model (1)			
						Two-sided 95% CI			
Subgroup = use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
No	V7 (EoS)	QVA149 (Change from BL)	180	-1.19 (5.104)	-0.94	0.42			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	165	-0.31 (4.978)	-0.68	0.45			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	345	-0.88 (5.044)	-0.25	0.58	-1.40	0.89	0.662
		QVA149 (abs.)	275	16.21 (7.083)	16.16	0.35			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	274	17.55 (6.617)	17.37	0.36			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	549	-1.34 (6.854)	-1.21	0.46	-2.10	-0.31	0.009
		QVA149 (Change from BL)	274	-0.76 (5.490)	-1.03	0.35			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	274	0.14 (5.765)	0.18	0.36			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	548	-0.90 (5.629)	-1.21	0.46	-2.10	-0.31	0.009
		QVA149 (abs.)	201	19.04 (7.121)	18.87	0.47			
Yes	V7 (EoS)	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	184	18.76 (8.239)	18.37	0.50			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	385	0.29 (7.675)	0.50	0.64	-0.75	1.75	0.434
		QVA149 (Change from BL)	200	0.18 (5.910)	0.39	0.47			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, ics usage, ics usage*treatment for the interaction term ics usage*treatment: p = 0.037

Post-text table 2.6-2.4
Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set

				Results from ANCOVA model (1)				
		Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = use of ICS	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	184	0.68 (5.878)	-0.11	0.50			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	384	-0.50 (5.895)	0.50	0.64	-0.75	1.75	0.434

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, ics usage, ics usage*treatment for the interaction term ics usage*treatment: p = 0.037

Post-text table 2.6-2.5

Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)					
			Unadjusted		Two-sided 95% CI			
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL
$\leq$ II no	V3 (BL)	QVA149	168	16.72 (6.835)				
		Tiotropium plus Formoterol	177	16.97 (6.684)				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	345	-0.25 (6.758)				
$\geq$ III no	V3 (BL)	QVA149	95	17.67 (6.870)				
		Tiotropium plus Formoterol	94	18.13 (6.996)				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	189	-0.46 (6.933)				
$\leq$ II yes	V3 (BL)	QVA149	99	18.48 (6.984)				
		Tiotropium plus Formoterol	78	17.23 (7.345)				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	177	1.25 (7.145)				
$\geq$ III yes	V3 (BL)	QVA149	99	19.12 (7.261)				
		Tiotropium plus Formoterol	105	18.69 (7.760)				

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.085

Post-text table 2.6-2.5

Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

				Unadjusted		Results from ANCOVA model (1)			
						Two-sided 95% CI			
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
$\leq$ II no	V5 (D85)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	204	0.44 (7.522)					
		QVA149 (abs.)	153	14.85 (7.101)	14.97	0.43			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	168	16.11 (6.283)	16.08	0.43			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	321	-1.26 (6.685)	-1.10	0.60	-2.29	0.08	0.067
		QVA149 (Change from BL)	153	-1.65 (5.287)	-1.76	0.43			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	168	-0.85 (5.198)	-0.66	0.43			
$\geq$ III no	V5 (D85)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	321	-0.81 (5.240)	-1.10	0.60	-2.29	0.08	0.067
		QVA149 (abs.)	89	15.34 (6.814)	15.42	0.59			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	85	17.45 (6.520)	16.87	0.59			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	174	-2.11 (6.672)	-1.44	0.86	-3.16	0.27	0.098
		QVA149 (Change from BL)	88	-2.14 (4.976)	-2.35	0.59			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	85	-0.68 (4.980)	-0.90	0.59			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.085

Post-text table 2.6-2.5

Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

				Unadjusted		Results from ANCOVA model (1)			
						Two-sided 95% CI			
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
$\leq$ II yes	V5 (D85)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	173	-1.46 (4.978)	-1.44	0.86	-3.16	0.27	0.098
		QVA149 (abs.)	95	16.98 (6.856)	16.63	0.64			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	69	16.48 (6.398)	16.37	0.82			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	164	0.50 (6.667)	0.26	1.13	-1.98	2.50	0.818
		QVA149 (Change from BL)	94	-1.59 (5.072)	-1.06	0.64			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	69	-0.14 (5.180)	-1.32	0.82			
$\geq$ III yes	V5 (D85)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	163	-1.44 (5.118)	0.26	1.13	-1.98	2.50	0.818
		QVA149 (abs.)	85	18.26 (6.529)	17.80	0.65			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	95	17.97 (7.989)	18.25	0.57			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	180	0.29 (7.336)	-0.45	0.89	-2.21	1.31	0.611

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.085

Post-text table 2.6-2.5

Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

		Unadjusted		Results from ANCOVA model (1)				
				Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
$\leq$ II no	V7 (EoS)	QVA149 (Change from BL)	85	-0.76 (5.163)	-0.92	0.65		
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	95	-0.47 (4.855)	-0.46	0.57		
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	180	-0.29 (5.003)	-0.45	0.89	-2.21	1.31
	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	168	16.25 (7.163)	16.21	0.46		
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	177	16.86 (6.301)	16.99	0.47		
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	345	-0.61 (6.735)	-0.78	0.64	-2.04	0.48
		QVA149 (Change from BL)	168	-0.47 (5.803)	-0.64	0.46		
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	177	-0.11 (5.715)	0.14	0.47		
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	345	-0.36 (5.758)	-0.78	0.64	-2.04	0.48
		QVA149 (abs.)	96	16.42 (7.030)	16.50	0.54		
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	94	18.64 (7.007)	18.47	0.53		

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.085

Post-text table 2.6-2.5

Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

		Results from ANCOVA model (1)						
		Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
$\leq$ II yes	V7 (EoS)							
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	190	-2.22 (7.019)	-1.96	0.77	-3.50	-0.43	0.013
	QVA149 (Change from BL)	95	-1.25 (4.903)	-1.40	0.54			
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	94	0.51 (5.907)	0.56	0.53			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	189	-1.76 (5.426)	-1.96	0.77	-3.50	-0.43	0.013
	QVA149 (abs.)	100	17.79 (7.164)	17.46	0.71			
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	78	18.03 (7.508)	17.50	0.87			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	178	-0.24 (7.316)	-0.04	1.22	-2.46	2.38	0.975
	QVA149 (Change from BL)	99	-0.73 (5.797)	-0.47	0.71			
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	78	0.79 (5.637)	-0.44	0.87			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	177	-1.52 (5.727)	-0.04	1.22	-2.46	2.38	0.975

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.085

Post-text table 2.6-2.5

Analysis of the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

			Unadjusted		Results from ANCOVA model (1)				
					Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
$\geq$ III yes	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	99	20.21 (6.926)	20.62	0.70			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	105	19.27 (8.772)	19.22	0.63			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	204	0.95 (7.930)	1.40	0.95	-0.49	3.29	0.146
		QVA149 (Change from BL)	99	1.09 (5.964)	1.72	0.70			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	105	0.58 (6.100)	0.32	0.63			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	204	0.51 (6.034)	1.40	0.95	-0.49	3.29	0.146

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.085

Post-text table 2.7-1.1

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)

Population: Full analysis set

	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	474	193	(40.7%)	458	160	(34.9%)	1.166	[0.987,1.374]	0.070

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-2

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=476	N=458		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	193/474 (40.72)	160/458 (34.93)	1.28 [0.98; 1.67]	0.069

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.7-3.1

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by gender

Population: Full analysis set

Gender: Male

	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	316	123	(38.9%)	298	96	(32.2%)	1.208	[0.974,1.495]	0.085

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.1

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by gender

Population: Full analysis set

Gender: Female

	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	158	70	(44.3%)	160	64	(40.0%)	1.108	[0.856,1.431]	0.438

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.2

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Full analysis set

Age class: < 65

	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	269	125	(46.5%)	257	99	(38.5%)	1.206	[0.987,1.472]	0.068

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.2

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Full analysis set

Age class: ≥ 65

	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	205	68	(33.2%)	201	61	(30.3%)	1.093	[0.822,1.451]	0.543

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.3

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Full analysis set
GOLD stage at study start: $\leq$ II

	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	267	114	(42.7%)	255	88	(34.5%)	1.237	[0.994,1.537]	0.057

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.3

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Full analysis set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	194	72	(37.1%)	199	72	(36.2%)	1.026	[0.792,1.329]	0.848

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

use of ICS: No

	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	274	123	(44.9%)	274	92	(33.6%)	1.337	[1.081,1.649]	0.007

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

use of ICS: Yes

	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	200	70	(35.0%)	184	68	(37.0%)	0.947	[0.726,1.235]	0.688

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	168	71	(42.3%)	177	61	(34.5%)	1.226	[0.937,1.601]	0.138

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III no

	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	95	46	(48.4%)	94	31	(33.0%)	1.468	[1.028,2.076]	0.035

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II yes

	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	99	43	(43.4%)	78	27	(34.6%)	1.255	[0.858,1.815]	0.247

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III yes

	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 2	99	26	(26.3%)	105	41	(39.0%)	0.673	[0.452,1.013]	0.058

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.7-4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in FAS	N=271	N=257		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	125/269 (46.47)	99/257 (38.52)	1.39 [0.98; 1.96]	0.066
≥ 65				
Number of patients in FAS	N=205	N=201		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	68/205 (33.17)	61/201 (30.35)	1.14 [0.75; 1.73]	0.542
Test of interaction				0.481
Gender:				
male				
Number of patients in FAS	N=317	N=298		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	123/316 (38.92)	96/298 (32.21)	1.34 [0.96; 1.87]	0.084
female				
Number of patients in FAS	N=159	N=160		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	70/158 (44.30)	64/160 (40.00)	1.19 [0.76; 1.87]	0.438
Test of interaction				0.680
GOLD stage at study start:				
$\leq II$				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.7-4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=268	N=255		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	114/267 (42.70)	88/255 (34.51)	1.41 [0.99; 2.02]	0.056
$\geq$ III				
Number of patients in FAS	N=195	N=199		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	72/194 (37.11)	72/199 (36.18)	1.04 [0.69; 1.57]	0.848
Test of interaction				0.269
Use of ICS:				
No				
Number of patients in FAS	N=275	N=274		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	123/274 (44.89)	92/274 (33.58)	1.61 [1.14; 2.28]	0.007
Yes				
Number of patients in FAS	N=201	N=184		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	70/200 (35.00)	68/184 (36.96)	0.92 [0.60; 1.40]	0.690
Test of interaction				0.042
GOLD stage at study start * use of ICS:				
$\leq$ II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=100	N=78		

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.7-4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	43/99 (43.43)	27/78 (34.62)	1.45 [0.78; 2.69]	0.236
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=168	N=177		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	71/168 (42.26)	61/177 (34.46)	1.39 [0.90; 2.16]	0.138
$\geq$ III				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=99	N=105		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	26/99 (26.26)	41/105 (39.05)	0.56 [0.31; 1.01]	0.055
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=96	N=94		
Number of patients with improvement of ≥ 2 in the CAT total score at Week 26 (LOCF)	46/95 (48.42)	31/94 (32.98)	1.91 [1.05; 3.45]	0.033
Test of interaction				0.023

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	454	241	(50.6%)	499	226	(49.3%)	1.026	[0.903,1.166]	0.695
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	4	3	(0.6%)	8	7	(1.5%)	0.412	[0.127,1.587]	0.214
Anaemia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Eosinophilia	1	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Thrombocytopenia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Thrombocytosis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
COPD exacerbation									
TOTAL	66	62	(13.0%)	86	70	(15.3%)	0.852	[0.622,1.169]	0.323
COPD exacerbation	66	62	(13.0%)	86	70	(15.3%)	0.852	[0.622,1.169]	0.323
Cardiac disorders									
TOTAL	20	15	(3.2%)	7	6	(1.3%)	2.405	[0.927,5.682]	0.073
Acute myocardial infarction	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Angina pectoris	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Arrhythmia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Arrhythmia supraventricular	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac failure	3	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Cardiac failure chronic	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cor pulmonale	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Coronary artery disease	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Myocardial infarction	4	4	(0.8%)	1	1	(0.2%)	3.849	[0.457,18.238]	0.260
Myocarditis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tachycardia	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Ventricular tachycardia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	3	3	(0.6%)	6	6	(1.3%)	0.481	[0.142,1.888]	0.319
Ear pain	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vertigo	2	2	(0.4%)	4	4	(0.9%)	0.481	[0.115,2.495]	0.426
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Hypothyroidism	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eye disorders									
TOTAL	8	5	(1.1%)	5	5	(1.1%)	0.962	[0.297,3.116]	0.949
Amblyopia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cataract	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cataract cortical	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cataract nuclear	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Diplopia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Keratitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Visual acuity reduced	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Visual impairment	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	29	26	(5.5%)	23	19	(4.1%)	1.317	[0.739,2.314]	0.357
Abdominal discomfort	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Abdominal pain lower	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Abdominal pain upper	1	1	(0.2%)	4	4	(0.9%)	0.241	[0.051,2.026]	0.227
Constipation	3	3	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.349,130.036]	0.207
Diarrhoea	4	4	(0.8%)	2	2	(0.4%)	1.924	[0.371,8.085]	0.485
Dry mouth	6	6	(1.3%)	6	6	(1.3%)	0.962	[0.327,2.832]	0.944
Dyspepsia	3	3	(0.6%)	1	1	(0.2%)	2.887	[0.333,15.138]	0.406
Dysphagia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Gastritis	1	1	(0.2%)	3	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Gastrointestinal disorder	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Inguinal hernia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Irritable bowel syndrome	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nausea	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tooth disorder	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Toothache	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	11	11	(2.3%)	18	18	(3.9%)	0.588	[0.290,1.235]	0.165
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Chest discomfort	2	2	(0.4%)	4	4	(0.9%)	0.481	[0.115,2.495]	0.426
Chest pain	1	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Death	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Fatigue	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Inflammation	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Oedema peripheral	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Oral administration complication	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pyrexia	2	2	(0.4%)	3	3	(0.7%)	0.641	[0.136,3.466]	0.650

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cholelithiasis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Liver disorder	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Drug hypersensitivity	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Infections and infestations									
TOTAL	102	81	(17.0%)	123	92	(20.1%)	0.847	[0.648,1.109]	0.229
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Bronchitis	5	5	(1.1%)	3	3	(0.7%)	1.604	[0.398,5.740]	0.544
Candidiasis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cystitis	2	2	(0.4%)	6	6	(1.3%)	0.321	[0.087,1.582]	0.180
Cystitis bacterial	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Febrile infection	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Fungal infection	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Fungal skin infection	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Gastroenteritis viral	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Herpes zoster	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Infected bites	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Influenza	4	4	(0.8%)	5	5	(1.1%)	0.770	[0.228,2.718]	0.705
Laryngitis	3	3	(0.6%)	3	3	(0.7%)	0.962	[0.220,4.210]	0.959
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nasopharyngitis	54	42	(8.8%)	61	53	(11.6%)	0.762	[0.522,1.120]	0.168
Onychomycosis	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	3	3	(0.7%)	n.e.	[0.007,2.654]	0.189
Oral fungal infection	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Otitis media	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Pneumonia	1	1	(0.2%)	8	8	(1.7%)	0.120	[0.030,0.959]	0.045
Respiratory tract infection	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Rhinitis	6	6	(1.3%)	5	5	(1.1%)	1.155	[0.368,3.514]	0.823
Sinusitis	2	2	(0.4%)	3	3	(0.7%)	0.641	[0.136,3.466]	0.650
Skin infection	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tracheitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Tracheobronchitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	4	4	(0.9%)	n.e.	[0.006,1.980]	0.133
Urinary tract infection	3	3	(0.6%)	3	3	(0.7%)	0.962	[0.220,4.210]	0.959
Viral infection	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Viral rhinitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	13	9	(1.9%)	18	14	(3.1%)	0.619	[0.281,1.414]	0.263
Anaemia postoperative	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Chest injury	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Contusion	4	3	(0.6%)	3	3	(0.7%)	0.962	[0.220,4.210]	0.959
Fall	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Laceration	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Ligament sprain	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Procedural dizziness	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Procedural pain	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Rib fracture	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Road traffic accident	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Investigations									
TOTAL	21	14	(2.9%)	9	9	(2.0%)	1.497	[0.655,3.295]	0.351
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Blood glucose increased	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Blood sodium increased	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Blood urea increased	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eosinophil count increased	3	3	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.349,130.036]	0.207
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	(0.6%)	2	2	(0.4%)	1.443	[0.267,6.793]	0.718
Glycosylated haemoglobin increased	3	3	(0.6%)	1	1	(0.2%)	2.887	[0.333,15.138]	0.406
Hepatic enzyme increased	4	4	(0.8%)	3	3	(0.7%)	1.283	[0.308,4.972]	0.764
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
White blood cells urine positive	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Metabolism and nutrition disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	12	12	(2.5%)	12	9	(2.0%)	1.283	[0.550,2.915]	0.579
Diabetes mellitus	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Gout	1	1	(0.2%)	5	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Hypercholesterolaemia	5	5	(1.1%)	1	1	(0.2%)	4.811	[0.583,21.362]	0.170
Hyperglycaemia	3	3	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.349,130.036]	0.207
Hyperuricaemia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Hypokalaemia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	24	20	(4.2%)	31	28	(6.1%)	0.687	[0.398,1.203]	0.192
Arthralgia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Back pain	6	6	(1.3%)	7	7	(1.5%)	0.825	[0.294,2.365]	0.733
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Gouty arthritis	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Muscle spasms	1	1	(0.2%)	7	7	(1.5%)	0.137	[0.033,1.106]	0.065

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal pain	2	2	(0.4%)	5	5	(1.1%)	0.385	[0.099,1.940]	0.277
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Osteitis condensans	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Osteoarthritis	5	3	(0.6%)	1	1	(0.2%)	2.887	[0.333,15.138]	0.406
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Osteoporosis	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Pain in extremity	1	1	(0.2%)	3	3	(0.7%)	0.321	[0.061,2.780]	0.363
Rhabdomyolysis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Synovitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(0.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.468,160.396]	0.147
Breast cancer	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nervous system disorders									
TOTAL	20	16	(3.4%)	33	20	(4.4%)	0.770	[0.410,1.462]	0.431
Anosmia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cerebral ischaemia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cerebrovascular accident	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dizziness	1	1	(0.2%)	3	3	(0.7%)	0.321	[0.061,2.780]	0.363
Dysaesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Dysgeusia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Headache	10	7	(1.5%)	20	9	(2.0%)	0.748	[0.294,1.962]	0.570
Hypoaesthesia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	3	3	(0.7%)	n.e.	[0.007,2.654]	0.189
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nerve compression	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Sciatica	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Tension headache	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Psychiatric disorders									
TOTAL	6	6	(1.3%)	7	6	(1.3%)	0.962	[0.327,2.832]	0.944
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Depression	3	3	(0.6%)	2	2	(0.4%)	1.443	[0.267,6.793]	0.718
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Restlessness	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Sleep disorder	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Renal and urinary disorders									
TOTAL	5	5	(1.1%)	8	7	(1.5%)	0.687	[0.237,2.105]	0.532
Atonic urinary bladder	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cystitis noninfective	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Diabetic nephropathy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Haematuria	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Pollakiuria	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Renal cyst	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Renal failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Strangury	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Benign prostatic hyperplasia	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	72	58	(12.2%)	69	55	(12.0%)	1.015	[0.719,1.431]	0.936
Atelectasis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Bronchial secretion retention	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Chronic obstructive pulmonary disease	7	6	(1.3%)	2	2	(0.4%)	2.887	[0.585,10.697]	0.216
Cough	28	26	(5.5%)	21	20	(4.4%)	1.251	[0.709,2.182]	0.447
Dry throat	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Dysphonia	3	3	(0.6%)	4	4	(0.9%)	0.722	[0.186,3.008]	0.683
Dyspnoea	9	9	(1.9%)	22	17	(3.7%)	0.509	[0.240,1.139]	0.102
Dyspnoea exertional	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Epistaxis	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Haemothorax	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Oropharyngeal pain	3	3	(0.6%)	1	1	(0.2%)	2.887	[0.333,15.138]	0.406
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Pharyngeal inflammation	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pleurisy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Productive cough	2	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Pulmonary embolism	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Respiratory failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Respiratory tract irritation	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Rhinorrhoea	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Sleep apnoea syndrome	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Sputum increased	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Wheezing	1	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	13	10	(2.1%)	12	11	(2.4%)	0.875	[0.384,2.008]	0.759
Alopecia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Dermatitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dermatitis allergic	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dermatitis atopic	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dermatitis contact	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dry skin	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Dyshidrosis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eczema	0	0	(0.0%)	4	3	(0.7%)	n.e.	[0.007,2.654]	0.189
Erythema	1	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Ingrowing nail	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Pruritus	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Rash	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Rosacea	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Skin irritation	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Surgical and medical procedures									
TOTAL	5	4	(0.8%)	7	6	(1.3%)	0.641	[0.202,2.201]	0.505
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Knee arthroplasty	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Knee operation	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Mastectomy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tooth extraction	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vascular disorders									
TOTAL	10	10	(2.1%)	11	10	(2.2%)	0.962	[0.413,2.242]	0.929
Arterial occlusive disease	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Hot flush	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-1.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hypertension	7	7	(1.5%)	6	5	(1.1%)	1.347	[0.440,3.914]	0.626
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Peripheral vascular disorder	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	275	154	(48.6%)	298	143	(48.0%)	1.012	[0.860,1.192]	0.884
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	7	6	(2.0%)	0.313	[0.085,1.542]	0.169
Anaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Eosinophilia	1	1	(0.3%)	2	2	(0.7%)	0.470	[0.075,4.244]	0.578
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Thrombocytopenia	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
COPD exacerbation									
TOTAL	37	36	(11.4%)	54	45	(15.1%)	0.752	[0.503,1.132]	0.173
COPD exacerbation	37	36	(11.4%)	54	45	(15.1%)	0.752	[0.503,1.132]	0.173
Cardiac disorders									
TOTAL	18	13	(4.1%)	7	6	(2.0%)	2.037	[0.776,4.911]	0.155
Acute myocardial infarction	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Angina pectoris	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Arrhythmia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Arrhythmia supraventricular	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cardiac failure	2	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cardiac failure chronic	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cor pulmonale	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Coronary artery disease	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Myocardial infarction	4	4	(1.3%)	1	1	(0.3%)	3.760	[0.447,17.779]	0.270
Myocarditis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tachycardia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Ventricular tachycardia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	3	3	(1.0%)	0.313	[0.060,2.711]	0.350
Ear pain	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Vertigo	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Endocrine disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Eye disorders									
TOTAL	7	4	(1.3%)	2	2	(0.7%)	1.880	[0.364,7.878]	0.503
Amblyopia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cataract	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cataract cortical	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cataract nuclear	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Diplopia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Keratitis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Visual acuity reduced	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Gastrointestinal disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	15	13	(4.1%)	11	8	(2.7%)	1.528	[0.642,3.471]	0.352
Abdominal discomfort	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Abdominal pain lower	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Abdominal pain upper	1	1	(0.3%)	3	3	(1.0%)	0.313	[0.060,2.711]	0.350
Constipation	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Diarrhoea	2	2	(0.6%)	2	2	(0.7%)	0.940	[0.164,5.388]	0.945
Dry mouth	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Dyspepsia	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Dysphagia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Gastrointestinal disorder	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Inguinal hernia	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Nausea	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
General disorders and administration site conditions									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	5	5	(1.6%)	8	8	(2.7%)	0.588	[0.211,1.757]	0.358
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Chest discomfort	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Chest pain	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Oedema peripheral	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Oral administration complication	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Pyrexia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cholelithiasis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Liver disorder	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Infections and infestations									
TOTAL	59	49	(15.5%)	62	50	(16.8%)	0.921	[0.644,1.319]	0.655

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Bronchitis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Febrile infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Fungal infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Fungal skin infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Infected bites	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Influenza	2	2	(0.6%)	4	4	(1.3%)	0.470	[0.112,2.431]	0.408
Laryngitis	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Nasopharyngitis	35	29	(9.1%)	33	28	(9.4%)	0.974	[0.596,1.588]	0.913
Onychomycosis	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Otitis media	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Pneumonia	0	0	(0.0%)	4	4	(1.3%)	n.e.	[0.006,1.932]	0.129
Respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Rhinitis	5	5	(1.6%)	4	4	(1.3%)	1.175	[0.334,3.954]	0.826
Sinusitis	1	1	(0.3%)	3	3	(1.0%)	0.313	[0.060,2.711]	0.350
Skin infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Urinary tract infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Viral infection	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	7	6	(1.9%)	12	10	(3.4%)	0.564	[0.222,1.528]	0.272
Anaemia postoperative	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Contusion	2	2	(0.6%)	2	2	(0.7%)	0.940	[0.164,5.388]	0.945
Fall	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Laceration	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Ligament sprain	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Procedural dizziness	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Procedural pain	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Rib fracture	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Investigations									
TOTAL	19	12	(3.8%)	7	7	(2.3%)	1.612	[0.643,3.821]	0.323
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Blood glucose increased	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Blood sodium increased	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Blood urea increased	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Eosinophil count increased	3	3	(0.9%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.341,126.871]	0.212
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	(0.9%)	2	2	(0.7%)	1.410	[0.262,6.620]	0.739
Glycosylated haemoglobin increased	3	3	(0.9%)	1	1	(0.3%)	2.820	[0.326,14.758]	0.419
Hepatic enzyme increased	3	3	(0.9%)	3	3	(1.0%)	0.940	[0.215,4.102]	0.935
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	10	10	(3.2%)	8	8	(2.7%)	1.175	[0.477,2.829]	0.742
Diabetes mellitus	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Gout	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Hypercholesterolaemia	4	4	(1.3%)	1	1	(0.3%)	3.760	[0.447,17.779]	0.270
Hyperglycaemia	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Hyperuricaemia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Hypokalaemia	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	9	7	(2.2%)	22	19	(6.4%)	0.346	[0.158,0.827]	0.016
Arthralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Back pain	1	1	(0.3%)	5	5	(1.7%)	0.188	[0.042,1.549]	0.138
Gouty arthritis	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Intervertebral disc protrusion	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	3	3	(1.0%)	n.e.	[0.007,2.589]	0.184
Musculoskeletal pain	2	2	(0.6%)	5	5	(1.7%)	0.376	[0.097,1.890]	0.262
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Osteoarthritis	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Osteoporosis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Pain in extremity	1	1	(0.3%)	2	2	(0.7%)	0.470	[0.075,4.244]	0.578
Rhabdomyolysis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Nervous system disorders									
TOTAL	7	7	(2.2%)	24	13	(4.4%)	0.506	[0.217,1.257]	0.147
Anosmia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cerebral ischaemia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dizziness	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Headache	2	2	(0.6%)	15	5	(1.7%)	0.376	[0.097,1.890]	0.262
Hypoaesthesia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Nerve compression	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Sciatica	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Psychiatric disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	3	3	(1.0%)	0.627	[0.134,3.377]	0.629
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Depression	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Sleep disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal and urinary disorders									
TOTAL	3	3	(0.9%)	6	5	(1.7%)	0.564	[0.158,2.264]	0.449
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Diabetic nephropathy	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Haematuria	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal cyst	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Renal failure	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Strangury	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	2	2	(0.7%)	0.940	[0.164,5.388]	0.945
Benign prostatic hyperplasia	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	45	36	(11.4%)	41	32	(10.7%)	1.058	[0.676,1.649]	0.811
Chronic obstructive pulmonary disease	7	6	(1.9%)	2	2	(0.7%)	2.820	[0.573,10.421]	0.227
Cough	17	15	(4.7%)	9	9	(3.0%)	1.567	[0.695,3.387]	0.290
Dry throat	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Dysphonia	2	2	(0.6%)	2	2	(0.7%)	0.940	[0.164,5.388]	0.945
Dyspnoea	5	5	(1.6%)	13	10	(3.4%)	0.470	[0.178,1.365]	0.173
Dyspnoea exertional	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Epistaxis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Oropharyngeal pain	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pharyngeal inflammation	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Pleurisy	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Productive cough	2	1	(0.3%)	2	2	(0.7%)	0.470	[0.075,4.244]	0.578
Pulmonary embolism	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Respiratory tract irritation	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Rhinorrhoea	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Sputum increased	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Wheezing	1	1	(0.3%)	2	2	(0.7%)	0.470	[0.075,4.244]	0.578
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	13	10	(3.2%)	6	6	(2.0%)	1.567	[0.578,3.988]	0.396
Alopecia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Dermatitis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dermatitis allergic	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dermatitis atopic	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dermatitis contact	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dry skin	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dyshidrosis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Eczema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Erythema	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Ingrowing nail	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Pruritus	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Rash	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Rosacea	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Skin irritation	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Surgical and medical procedures									
TOTAL	3	2	(0.6%)	5	4	(1.3%)	0.470	[0.112,2.431]	0.408
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Knee arthroplasty	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Knee operation	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tooth extraction	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Vascular disorders									
TOTAL	7	7	(2.2%)	6	6	(2.0%)	1.097	[0.384,3.064]	0.878
Hot flush	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Hypertension	5	5	(1.6%)	2	2	(0.7%)	2.350	[0.468,9.147]	0.338
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Peripheral vascular disorder	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	179	87	(54.7%)	201	83	(51.9%)	1.055	[0.859,1.294]	0.611
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Anaemia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Thrombocytosis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
COPD exacerbation									
TOTAL	29	26	(16.4%)	32	25	(15.6%)	1.047	[0.636,1.720]	0.860
COPD exacerbation	29	26	(16.4%)	32	25	(15.6%)	1.047	[0.636,1.720]	0.860
Cardiac disorders									
TOTAL	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Cardiac failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Tachycardia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	2	2	(1.3%)	3	3	(1.9%)	0.671	[0.144,3.589]	0.687
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Vertigo	2	2	(1.3%)	2	2	(1.3%)	1.006	[0.177,5.729]	0.994

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Hypothyroidism	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	3	3	(1.9%)	0.335	[0.064,2.884]	0.386
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Visual impairment	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	14	13	(8.2%)	12	11	(6.9%)	1.189	[0.555,2.514]	0.666
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Constipation	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Diarrhoea	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Dry mouth	4	4	(2.5%)	5	5	(3.1%)	0.805	[0.242,2.807]	0.756
Dyspepsia	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Gastritis	1	1	(0.6%)	3	2	(1.3%)	0.503	[0.081,4.517]	0.623

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Irritable bowel syndrome	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nausea	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Tooth disorder	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Toothache	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	6	6	(3.8%)	10	10	(6.3%)	0.604	[0.240,1.616]	0.330
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	4	4	(2.5%)	n.e.	[0.006,2.060]	0.141
Chest pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Death	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Fatigue	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Inflammation	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Oedema peripheral	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Pyrexia	2	2	(1.3%)	1	1	(0.6%)	2.013	[0.224,12.546]	0.615

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Drug hypersensitivity	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Infections and infestations									
TOTAL	43	32	(20.1%)	61	42	(26.3%)	0.767	[0.515,1.149]	0.200
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Bronchitis	4	4	(2.5%)	3	3	(1.9%)	1.342	[0.326,5.140]	0.714
Candidiasis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cystitis	2	2	(1.3%)	5	5	(3.1%)	0.403	[0.104,2.007]	0.300
Cystitis bacterial	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Febrile infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	2	2	(1.3%)	n.e.	[0.010,4.159]	0.299

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Gastroenteritis viral	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Herpes zoster	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Influenza	2	2	(1.3%)	1	1	(0.6%)	2.013	[0.224,12.546]	0.615
Laryngitis	2	2	(1.3%)	2	2	(1.3%)	1.006	[0.177,5.729]	0.994
Nasopharyngitis	19	13	(8.2%)	28	25	(15.6%)	0.523	[0.286,0.993]	0.047
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Oral fungal infection	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Pneumonia	1	1	(0.6%)	4	4	(2.5%)	0.252	[0.054,2.101]	0.243
Respiratory tract infection	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Rhinitis	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Sinusitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Tracheitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Tracheobronchitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(1.3%)	n.e.	[0.010,4.159]	0.299
Urinary tract infection	2	2	(1.3%)	3	3	(1.9%)	0.671	[0.144,3.589]	0.687

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Viral rhinitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	6	3	(1.9%)	6	4	(2.5%)	0.755	[0.197,3.110]	0.728
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Chest injury	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Contusion	2	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Rib fracture	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Road traffic accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Investigations									
TOTAL	2	2	(1.3%)	2	2	(1.3%)	1.006	[0.177,5.729]	0.994
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hepatic enzyme increased	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
White blood cells urine positive	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	2	2	(1.3%)	4	1	(0.6%)	2.013	[0.224,12.546]	0.615
Gout	0	0	(0.0%)	4	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Hypercholesterolaemia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Hyperglycaemia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	15	13	(8.2%)	9	9	(5.6%)	1.454	[0.642,3.184]	0.381
Arthralgia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Back pain	5	5	(3.1%)	2	2	(1.3%)	2.516	[0.505,9.714]	0.292
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Intervertebral disc protrusion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Muscle spasms	1	1	(0.6%)	4	4	(2.5%)	0.252	[0.054,2.101]	0.243
Osteitis condensans	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Osteoarthritis	4	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Osteoporosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Synovitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nervous system disorders									
TOTAL	13	9	(5.7%)	9	7	(4.4%)	1.294	[0.502,3.237]	0.610
Cerebrovascular accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Dizziness	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Dysaesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Dysgeusia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Headache	8	5	(3.1%)	5	4	(2.5%)	1.258	[0.361,4.193]	0.741

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Sciatica	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Tension headache	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Psychiatric disorders									
TOTAL	4	4	(2.5%)	4	3	(1.9%)	1.342	[0.326,5.140]	0.714
Depression	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Restlessness	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Sleep disorder	2	2	(1.3%)	1	1	(0.6%)	2.013	[0.224,12.546]	0.615
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(1.3%)	2	2	(1.3%)	1.006	[0.177,5.729]	0.994
Atonic urinary bladder	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cystitis noninfective	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Pollakiuria	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	27	22	(13.8%)	28	23	(14.4%)	0.963	[0.564,1.645]	0.891
Atelectasis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Bronchial secretion retention	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cough	11	11	(6.9%)	12	11	(6.9%)	1.006	[0.458,2.212]	0.988
Dysphonia	1	1	(0.6%)	2	2	(1.3%)	0.503	[0.081,4.517]	0.623
Dyspnoea	4	4	(2.5%)	9	7	(4.4%)	0.575	[0.192,1.903]	0.389
Epistaxis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Haemothorax	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Oropharyngeal pain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Pulmonary embolism	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Rhinorrhoea	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	6	5	(3.1%)	n.e.	[0.005,1.641]	0.104
Dry skin	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Eczema	0	0	(0.0%)	3	2	(1.3%)	n.e.	[0.010,4.159]	0.299
Erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Surgical and medical procedures									
TOTAL	2	2	(1.3%)	2	2	(1.3%)	1.006	[0.177,5.729]	0.994
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Tooth extraction	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Vascular disorders									
TOTAL	3	3	(1.9%)	5	4	(2.5%)	0.755	[0.197,3.110]	0.728

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.1

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Arterial occlusive disease	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Hypertension	2	2	(1.3%)	4	3	(1.9%)	0.671	[0.144,3.589]	0.687
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	279	145	(53.5%)	272	123	(47.9%)	1.118	[0.944,1.323]	0.197
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	3	2	(0.7%)	7	6	(2.3%)	0.316	[0.086,1.553]	0.172
Anaemia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Eosinophilia	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Thrombocytopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Thrombocytosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
COPD exacerbation									
TOTAL	41	39	(14.4%)	36	31	(12.1%)	1.193	[0.769,1.839]	0.436
COPD exacerbation	41	39	(14.4%)	36	31	(12.1%)	1.193	[0.769,1.839]	0.436
Cardiac disorders									
TOTAL	7	6	(2.2%)	2	2	(0.8%)	2.845	[0.579,10.498]	0.222
Acute myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Angina pectoris	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Arrhythmia supraventricular	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Myocardial infarction	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Myocarditis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Ventricular tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	4	4	(1.6%)	0.237	[0.050,1.991]	0.220
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Vertigo	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Endocrine disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Eye disorders									
TOTAL	5	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.948	[0.166,5.429]	0.953
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Diplopia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	18	17	(6.3%)	9	8	(3.1%)	2.015	[0.876,4.352]	0.102
Abdominal pain lower	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Constipation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Diarrhoea	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.845	[0.329,14.872]	0.414
Dry mouth	4	4	(1.5%)	2	2	(0.8%)	1.897	[0.367,7.936]	0.495
Dyspepsia	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Gastritis	1	1	(0.4%)	3	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Inguinal hernia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Irritable bowel syndrome	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nausea	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Tooth disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Toothache	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	9	9	(3.3%)	8	8	(3.1%)	1.067	[0.427,2.632]	0.900
Chest discomfort	2	2	(0.7%)	3	3	(1.2%)	0.632	[0.135,3.403]	0.636
Chest pain	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Fatigue	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Inflammation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Oedema peripheral	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Oral administration complication	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Pyrexia	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Liver disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Immune system disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Drug hypersensitivity	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Infections and infestations									
TOTAL	75	58	(21.4%)	74	56	(21.8%)	0.982	[0.711,1.357]	0.912
Bronchitis	4	4	(1.5%)	3	3	(1.2%)	1.264	[0.305,4.878]	0.779
Candidiasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cystitis	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Febrile infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Fungal infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Fungal skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Gastroenteritis viral	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Herpes zoster	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Infected bites	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Influenza	4	4	(1.5%)	2	2	(0.8%)	1.897	[0.367,7.936]	0.495
Laryngitis	3	3	(1.1%)	3	3	(1.2%)	0.948	[0.218,4.132]	0.944
Nasopharyngitis	36	27	(10.0%)	38	32	(12.5%)	0.800	[0.497,1.295]	0.367
Onychomycosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Oral fungal infection	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Otitis media	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Pneumonia	1	1	(0.4%)	5	5	(1.9%)	0.190	[0.043,1.561]	0.140
Respiratory tract infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Rhinitis	5	5	(1.8%)	5	5	(1.9%)	0.948	[0.294,3.054]	0.929
Sinusitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tracheitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Tracheobronchitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Urinary tract infection	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.845	[0.329,14.872]	0.414
Viral infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Viral rhinitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	10	6	(2.2%)	9	7	(2.7%)	0.813	[0.292,2.317]	0.711
Anaemia postoperative	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Contusion	2	1	(0.4%)	3	3	(1.2%)	0.316	[0.060,2.732]	0.354
Fall	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Ligament sprain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Procedural dizziness	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Rib fracture	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Investigations									
TOTAL	10	5	(1.8%)	7	7	(2.7%)	0.677	[0.235,2.062]	0.513
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Blood glucose increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Gamma-glutamyltransferase increased	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.897	[0.210,11.881]	0.656
Glycosylated haemoglobin increased	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.897	[0.210,11.881]	0.656
Hepatic enzyme increased	2	2	(0.7%)	3	3	(1.2%)	0.632	[0.135,3.403]	0.636

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
White blood cells urine positive	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	6	6	(2.2%)	9	6	(2.3%)	0.948	[0.324,2.775]	0.923
Diabetes mellitus	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Gout	1	1	(0.4%)	4	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Hypercholesterolaemia	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.845	[0.329,14.872]	0.414
Hyperglycaemia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	13	12	(4.4%)	23	21	(8.2%)	0.542	[0.280,1.084]	0.084
Arthralgia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Back pain	3	3	(1.1%)	6	6	(2.3%)	0.474	[0.141,1.852]	0.307
Gouty arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	6	6	(2.3%)	n.e.	[0.004,1.289]	0.074
Musculoskeletal pain	2	2	(0.7%)	3	3	(1.2%)	0.632	[0.135,3.403]	0.636
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Osteitis condensans	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Osteoarthritis	3	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.897	[0.210,11.881]	0.656
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nervous system disorders									
TOTAL	14	12	(4.4%)	13	8	(3.1%)	1.423	[0.593,3.278]	0.445

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Anosmia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cerebrovascular accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Headache	7	5	(1.8%)	8	3	(1.2%)	1.581	[0.394,5.631]	0.556
Hypoaesthesia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Nerve compression	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Sciatica	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Tension headache	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Psychiatric disorders									
TOTAL	4	4	(1.5%)	5	4	(1.6%)	0.948	[0.260,3.464]	0.936
Depression	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.948	[0.166,5.429]	0.953
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Restlessness	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Sleep disorder	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Renal and urinary disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	4	4	(1.5%)	2	2	(0.8%)	1.897	[0.367,7.936]	0.495
Atonic urinary bladder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pollakiuria	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Strangury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Benign prostatic hyperplasia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	42	36	(13.3%)	39	31	(12.1%)	1.101	[0.704,1.715]	0.678
Atelectasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Bronchial secretion retention	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Chronic obstructive pulmonary disease	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.897	[0.210,11.881]	0.656

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cough	18	17	(6.3%)	12	11	(4.3%)	1.466	[0.700,2.978]	0.321
Dry throat	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Dysphonia	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Dyspnoea	6	6	(2.2%)	14	10	(3.9%)	0.569	[0.224,1.538]	0.279
Dyspnoea exertional	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Oropharyngeal pain	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.345,127.900]	0.210
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pleurisy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Productive cough	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory tract irritation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Rhinorrhoea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Sleep apnoea syndrome	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Wheezing	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	6	5	(1.9%)	0.569	[0.160,2.280]	0.457
Alopecia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Dermatitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Eczema	0	0	(0.0%)	4	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Ingrowing nail	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Surgical and medical procedures									
TOTAL	4	3	(1.1%)	5	4	(1.6%)	0.711	[0.184,2.951]	0.667
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Knee arthroplasty	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Knee operation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Tooth extraction	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Vascular disorders									
TOTAL	7	7	(2.6%)	8	7	(2.7%)	0.948	[0.350,2.572]	0.917
Arterial occlusive disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Hot flush	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Hypertension	5	5	(1.8%)	4	3	(1.2%)	1.581	[0.394,5.631]	0.556
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Peripheral vascular disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	175	96	(46.8%)	227	103	(51.2%)	0.914	[0.750,1.114]	0.374
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Thrombocytopenia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
COPD exacerbation									
TOTAL	25	23	(11.2%)	50	39	(19.4%)	0.578	[0.364,0.935]	0.025
COPD exacerbation	25	23	(11.2%)	50	39	(19.4%)	0.578	[0.364,0.935]	0.025
Cardiac disorders									
TOTAL	13	9	(4.4%)	5	4	(2.0%)	2.206	[0.686,6.248]	0.197
Arrhythmia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac failure	3	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cor pulmonale	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Coronary artery disease	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Myocardial infarction	3	3	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.357,132.034]	0.202
Tachycardia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Ear pain	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Vertigo	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.490	[0.078,4.412]	0.606
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Hypothyroidism	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Eye disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	3	3	(1.5%)	0.980	[0.226,4.259]	0.979
Cataract	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Keratitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Visual impairment	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	11	9	(4.4%)	14	11	(5.5%)	0.802	[0.351,1.871]	0.622
Abdominal discomfort	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Abdominal pain upper	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Constipation	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Diarrhoea	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Dry mouth	2	2	(1.0%)	4	4	(2.0%)	0.490	[0.118,2.525]	0.438
Dyspepsia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Dysphagia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Gastrointestinal disorder	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nausea	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	2	2	(1.0%)	10	10	(5.0%)	0.196	[0.060,0.915]	0.037
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Fatigue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Oedema peripheral	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Pyrexia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.007,2.695]	0.193
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cholelithiasis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Infections and infestations									
TOTAL	27	23	(11.2%)	49	36	(17.9%)	0.626	[0.390,1.021]	0.061
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Bronchitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Cystitis	2	2	(1.0%)	3	3	(1.5%)	0.654	[0.140,3.509]	0.665
Cystitis bacterial	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Febrile infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Herpes zoster	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Influenza	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.007,2.695]	0.193
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nasopharyngitis	18	15	(7.3%)	23	21	(10.4%)	0.700	[0.379,1.319]	0.276

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Onychomycosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.007,2.695]	0.193
Respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Rhinitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Sinusitis	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Urinary tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Viral infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	3	3	(1.5%)	9	7	(3.5%)	0.420	[0.131,1.603]	0.222
Contusion	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Fall	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Laceration	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Ligament sprain	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Procedural dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Rib fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Investigations									
TOTAL	11	9	(4.4%)	2	2	(1.0%)	4.412	[0.938,14.804]	0.062
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Blood sodium increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Blood urea increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Eosinophil count increased	3	3	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.357,132.034]	0.202
Gamma-glutamyltransferase increased	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Glycosylated haemoglobin increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Hepatic enzyme increased	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	6	6	(2.9%)	3	3	(1.5%)	1.961	[0.504,6.581]	0.361
Gout	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Hypercholesterolaemia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Hyperglycaemia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Hyperuricaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Hypokalaemia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	11	8	(3.9%)	8	7	(3.5%)	1.121	[0.424,2.910]	0.830
Arthralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Back pain	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.941	[0.341,15.340]	0.394
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Gouty arthritis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Muscle spasms	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Musculoskeletal pain	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Osteoarthritis	2	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Osteoporosis	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Pain in extremity	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.490	[0.078,4.412]	0.606
Rhabdomyolysis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.357,132.034]	0.202
Breast cancer	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Nervous system disorders									
TOTAL	6	4	(2.0%)	20	12	(6.0%)	0.327	[0.122,1.019]	0.054
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Dizziness	1	1	(0.5%)	3	3	(1.5%)	0.327	[0.063,2.818]	0.372

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dysaesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Dysgeusia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Headache	3	2	(1.0%)	12	6	(3.0%)	0.327	[0.089,1.601]	0.186
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Psychiatric disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Depression	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Sleep disorder	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	6	5	(2.5%)	0.196	[0.044,1.610]	0.150
Cystitis noninfective	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Diabetic nephropathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Haematuria	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Renal cyst	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Benign prostatic hyperplasia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	30	22	(10.7%)	30	24	(11.9%)	0.899	[0.526,1.543]	0.703
Chronic obstructive pulmonary disease	5	4	(2.0%)	1	1	(0.5%)	3.922	[0.468,18.478]	0.250
Cough	10	9	(4.4%)	9	9	(4.5%)	0.980	[0.408,2.359]	0.965
Dry throat	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Dysphonia	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Dyspnoea	3	3	(1.5%)	8	7	(3.5%)	0.420	[0.131,1.603]	0.222
Epistaxis	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Oropharyngeal pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Pharyngeal inflammation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Productive cough	2	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Rhinorrhoea	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Sputum increased	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Wheezing	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	10	7	(3.4%)	6	6	(3.0%)	1.144	[0.403,3.176]	0.815
Dermatitis atopic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Dermatitis contact	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Dry skin	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Dyshidrosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Erythema	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.490	[0.078,4.412]	0.606
Pruritus	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.961	[0.218,12.257]	0.633
Rash	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.2

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Rosacea	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Skin irritation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.490	[0.078,4.412]	0.606
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Mastectomy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Vascular disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	3	3	(1.5%)	0.980	[0.226,4.259]	0.979
Hypertension	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Peripheral vascular disorder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	272	138	(51.5%)	259	115	(45.1%)	1.142	[0.955,1.363]	0.146
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	6	5	(2.0%)	0.381	[0.098,1.910]	0.269
Anaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Eosinophilia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Thrombocytopenia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
COPD exacerbation									
TOTAL	30	30	(11.2%)	33	27	(10.6%)	1.057	[0.649,1.716]	0.828
COPD exacerbation	30	30	(11.2%)	33	27	(10.6%)	1.057	[0.649,1.716]	0.828
Cardiac disorders									
TOTAL	7	5	(1.9%)	2	2	(0.8%)	2.379	[0.474,9.244]	0.330
Acute myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Angina pectoris	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cardiac failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cor pulmonale	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Coronary artery disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Myocardial infarction	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Myocarditis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	5	5	(2.0%)	0.381	[0.098,1.910]	0.269
Ear pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Vertigo	1	1	(0.4%)	3	3	(1.2%)	0.317	[0.061,2.740]	0.356
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Hypothyroidism	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Eye disorders									
TOTAL	7	4	(1.5%)	4	4	(1.6%)	0.951	[0.261,3.475]	0.940

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cataract	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Keratitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Visual impairment	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	19	17	(6.3%)	10	9	(3.5%)	1.797	[0.811,3.790]	0.154
Abdominal discomfort	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Abdominal pain lower	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Abdominal pain upper	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.476	[0.076,4.291]	0.586
Constipation	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Diarrhoea	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Dry mouth	3	3	(1.1%)	2	2	(0.8%)	1.427	[0.265,6.691]	0.728
Dyspepsia	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.854	[0.330,14.920]	0.412
Gastritis	0	0	(0.0%)	3	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Gastrointestinal disorder	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Inguinal hernia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Nausea	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.903	[0.211,11.920]	0.654
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	6	6	(2.2%)	11	11	(4.3%)	0.519	[0.209,1.386]	0.199
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Chest discomfort	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Chest pain	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.476	[0.076,4.291]	0.586
Fatigue	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Inflammation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Oedema peripheral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Oral administration complication	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Pyrexia	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.476	[0.076,4.291]	0.586
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Liver disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Infections and infestations									
TOTAL	63	47	(17.5%)	81	61	(23.9%)	0.733	[0.524,1.030]	0.074
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Bronchitis	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.476	[0.076,4.291]	0.586
Cystitis	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.619]	0.186
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Febrile infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Fungal infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Fungal skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Gastroenteritis viral	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Herpes zoster	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Infected bites	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Influenza	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Laryngitis	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Nasopharyngitis	35	27	(10.1%)	45	39	(15.3%)	0.659	[0.420,1.045]	0.077
Onychomycosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oral fungal infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Otitis media	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Pneumonia	1	1	(0.4%)	4	4	(1.6%)	0.238	[0.050,1.997]	0.221
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Rhinitis	5	5	(1.9%)	3	3	(1.2%)	1.586	[0.396,5.649]	0.553
Sinusitis	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Tracheobronchitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.619]	0.186
Urinary tract infection	2	2	(0.7%)	3	3	(1.2%)	0.634	[0.135,3.414]	0.639
Viral infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	8	5	(1.9%)	10	7	(2.7%)	0.680	[0.235,2.069]	0.516
Anaemia postoperative	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Contusion	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Fall	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Laceration	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Ligament sprain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Procedural dizziness	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Rib fracture	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Investigations									
TOTAL	15	9	(3.4%)	2	2	(0.8%)	4.282	[0.907,14.411]	0.068

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Blood glucose increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Eosinophil count increased	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.346,128.318]	0.209
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.346,128.318]	0.209
Glycosylated haemoglobin increased	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.854	[0.330,14.920]	0.412
Hepatic enzyme increased	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
White blood cells urine positive	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	6	6	(2.2%)	9	6	(2.4%)	0.951	[0.325,2.784]	0.928
Diabetes mellitus	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gout	0	0	(0.0%)	5	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Hypercholesterolaemia	4	4	(1.5%)	1	1	(0.4%)	3.806	[0.453,17.974]	0.264
Hyperglycaemia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Hypokalaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	14	12	(4.5%)	13	12	(4.7%)	0.951	[0.443,2.045]	0.899
Arthralgia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Back pain	1	1	(0.4%)	4	4	(1.6%)	0.238	[0.050,1.997]	0.221
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gouty arthritis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Muscle spasms	1	1	(0.4%)	3	3	(1.2%)	0.317	[0.061,2.740]	0.356
Musculoskeletal pain	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Osteoarthritis	3	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Rhabdomyolysis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.463,158.272]	0.149
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Nervous system disorders									
TOTAL	10	9	(3.4%)	11	7	(2.7%)	1.223	[0.470,3.092]	0.698
Anosmia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Dizziness	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Dysgeusia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Headache	4	4	(1.5%)	7	3	(1.2%)	1.269	[0.306,4.894]	0.776
Hypoaesthesia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Nerve compression	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Tension headache	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Psychiatric disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	5	4	(1.6%)	0.714	[0.185,2.961]	0.670
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Depression	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.903	[0.211,11.920]	0.654
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Sleep disorder	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Diabetic nephropathy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Pollakiuria	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Reproductive system and breast disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	47	38	(14.2%)	34	29	(11.4%)	1.247	[0.793,1.944]	0.343
Atelectasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Bronchial secretion retention	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Chronic obstructive pulmonary disease	6	5	(1.9%)	1	1	(0.4%)	4.757	[0.578,21.050]	0.173
Cough	19	19	(7.1%)	16	16	(6.3%)	1.130	[0.597,2.118]	0.716
Dysphonia	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Dyspnoea	6	6	(2.2%)	5	4	(1.6%)	1.427	[0.418,4.517]	0.600
Dyspnoea exertional	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Epistaxis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Oropharyngeal pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Pleurisy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Productive cough	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Respiratory tract irritation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Rhinorrhoea	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.903	[0.211,11.920]	0.654
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Sputum increased	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Wheezing	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	12	9	(3.4%)	8	7	(2.7%)	1.223	[0.470,3.092]	0.698
Dermatitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Dermatitis atopic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Dermatitis contact	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dry skin	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Dyshidrosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Eczema	0	0	(0.0%)	3	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Ingrowing nail	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Pruritus	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.903	[0.211,11.920]	0.654
Rash	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Rosacea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Skin irritation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Surgical and medical procedures									
TOTAL	4	3	(1.1%)	5	4	(1.6%)	0.714	[0.185,2.961]	0.670
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Knee arthroplasty	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Knee operation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Tooth extraction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Vascular disorders									
TOTAL	8	8	(3.0%)	5	5	(2.0%)	1.522	[0.510,4.240]	0.475
Arterial occlusive disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Hypertension	7	7	(2.6%)	3	3	(1.2%)	2.220	[0.580,7.168]	0.267
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Peripheral vascular disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	171	99	(50.8%)	227	108	(54.3%)	0.935	[0.776,1.129]	0.488
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Anaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Eosinophilia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Thrombocytosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
COPD exacerbation									
TOTAL	35	31	(15.9%)	50	41	(20.6%)	0.772	[0.509,1.178]	0.232
COPD exacerbation	35	31	(15.9%)	50	41	(20.6%)	0.772	[0.509,1.178]	0.232
Cardiac disorders									
TOTAL	12	9	(4.6%)	5	4	(2.0%)	2.296	[0.714,6.499]	0.173
Arrhythmia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Arrhythmia supraventricular	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cardiac failure	2	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Coronary artery disease	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Myocardial infarction	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tachycardia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Ventricular tachycardia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Vertigo	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Diplopia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	10	9	(4.6%)	12	9	(4.5%)	1.021	[0.424,2.454]	0.964

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Constipation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Diarrhoea	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	1.021	[0.179,5.825]	0.982
Dry mouth	3	3	(1.5%)	4	4	(2.0%)	0.765	[0.199,3.164]	0.743
Gastritis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Irritable bowel syndrome	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tooth disorder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Toothache	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	5	5	(2.6%)	7	7	(3.5%)	0.729	[0.254,2.209]	0.600
Chest discomfort	1	1	(0.5%)	4	4	(2.0%)	0.255	[0.054,2.136]	0.250
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Oedema peripheral	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	2.041	[0.227,12.752]	0.605
Pyrexia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cholelithiasis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Drug hypersensitivity	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Infections and infestations									
TOTAL	36	32	(16.4%)	38	29	(14.6%)	1.126	[0.711,1.777]	0.616
Bronchitis	4	4	(2.1%)	1	1	(0.5%)	4.082	[0.488,19.224]	0.233
Candidiasis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cystitis	1	1	(0.5%)	3	3	(1.5%)	0.340	[0.065,2.931]	0.394
Febrile infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Herpes zoster	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Influenza	2	2	(1.0%)	3	3	(1.5%)	0.680	[0.146,3.650]	0.700
Laryngitis	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Nasopharyngitis	17	14	(7.2%)	16	14	(7.0%)	1.021	[0.506,2.056]	0.955
Onychomycosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Oral fungal infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Pneumonia	0	0	(0.0%)	4	4	(2.0%)	n.e.	[0.006,2.092]	0.143
Respiratory tract infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Rhinitis	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Sinusitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tracheitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Urinary tract infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Viral infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Viral rhinitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	5	4	(2.1%)	8	7	(3.5%)	0.583	[0.193,1.937]	0.404
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Contusion	2	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Laceration	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Ligament sprain	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Procedural dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Rib fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Investigations									
TOTAL	6	5	(2.6%)	7	7	(3.5%)	0.729	[0.254,2.209]	0.600
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Blood sodium increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Blood urea increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Hepatic enzyme increased	2	2	(1.0%)	3	3	(1.5%)	0.680	[0.146,3.650]	0.700
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	6	6	(3.1%)	3	3	(1.5%)	2.041	[0.525,6.846]	0.329
Diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Gout	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Hypercholesterolaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Hyperglycaemia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hyperuricaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Hypokalaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	10	8	(4.1%)	18	16	(8.0%)	0.510	[0.235,1.174]	0.117
Arthralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Back pain	5	5	(2.6%)	3	3	(1.5%)	1.701	[0.426,6.036]	0.485
Gouty arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	4	4	(2.0%)	n.e.	[0.006,2.092]	0.143
Musculoskeletal pain	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.008,2.804]	0.202
Osteitis condensans	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Osteoarthritis	2	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Osteoporosis	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Pain in extremity	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Nervous system disorders									
TOTAL	8	6	(3.1%)	21	12	(6.0%)	0.510	[0.210,1.341]	0.180
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cerebrovascular accident	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Dizziness	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.008,2.804]	0.202
Headache	4	2	(1.0%)	13	6	(3.0%)	0.340	[0.093,1.665]	0.205
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Sciatica	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292
Psychiatric disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	2	2	(1.0%)	1.531	[0.285,7.154]	0.664
Depression	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Restlessness	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Sleep disorder	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	5	4	(2.0%)	0.510	[0.122,2.627]	0.468
Atonic urinary bladder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Haematuria	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Strangury	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	22	19	(9.7%)	33	24	(12.1%)	0.808	[0.463,1.424]	0.468
Chronic obstructive pulmonary disease	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Cough	7	6	(3.1%)	4	3	(1.5%)	2.041	[0.525,6.846]	0.329

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dry throat	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Dysphonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Dyspnoea	3	3	(1.5%)	17	13	(6.5%)	0.236	[0.083,0.843]	0.025
Dyspnoea exertional	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Epistaxis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Oropharyngeal pain	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292
Pharyngeal inflammation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Productive cough	2	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	2.041	[0.227,12.752]	0.605
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Wheezing	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	3	3	(1.5%)	0.340	[0.065,2.931]	0.394
Eczema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Erythema	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Rash	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tooth extraction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Vascular disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	6	5	(2.5%)	0.408	[0.105,2.042]	0.310
Hot flush	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Hypertension	0	0	(0.0%)	3	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.3

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Peripheral vascular disorder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	250	127	(46.2%)	255	122	(44.5%)	1.037	[0.863,1.245]	0.697
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	4	3	(1.1%)	5	4	(1.5%)	0.747	[0.194,3.101]	0.719
Anaemia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Eosinophilia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Thrombocytopenia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Thrombocytosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
COPD exacerbation									
TOTAL	27	27	(9.8%)	36	33	(12.0%)	0.815	[0.508,1.316]	0.408
COPD exacerbation	27	27	(9.8%)	36	33	(12.0%)	0.815	[0.508,1.316]	0.408
Cardiac disorders									
TOTAL	12	9	(3.3%)	2	2	(0.7%)	4.484	[0.950,15.097]	0.059
Arrhythmia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Arrhythmia supraventricular	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cardiac failure	2	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Coronary artery disease	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Myocardial infarction	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Tachycardia	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Ventricular tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	5	5	(1.8%)	0.399	[0.103,2.001]	0.296
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Vertigo	2	2	(0.7%)	3	3	(1.1%)	0.664	[0.142,3.576]	0.680
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Hypothyroidism	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Eye disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	6	3	(1.1%)	4	4	(1.5%)	0.747	[0.194,3.101]	0.719
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Keratitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Visual impairment	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	16	14	(5.1%)	11	10	(3.6%)	1.395	[0.633,2.991]	0.420
Abdominal discomfort	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Abdominal pain lower	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Constipation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Diarrhoea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Dry mouth	3	3	(1.1%)	3	3	(1.1%)	0.996	[0.229,4.343]	0.996
Dyspepsia	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.993	[0.221,12.485]	0.622
Gastritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Gastrointestinal disorder	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Irritable bowel syndrome	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nausea	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.993	[0.221,12.485]	0.622
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Tooth disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Toothache	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	7	7	(2.5%)	12	12	(4.4%)	0.581	[0.246,1.455]	0.257
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Chest discomfort	2	2	(0.7%)	2	2	(0.7%)	0.996	[0.174,5.705]	0.997
Chest pain	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Fatigue	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Inflammation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Oedema peripheral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Oral administration complication	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Pyrexia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Cholelithiasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Infections and infestations									
TOTAL	51	40	(14.5%)	65	48	(17.5%)	0.830	[0.568,1.219]	0.346
Bronchitis	2	2	(0.7%)	2	2	(0.7%)	0.996	[0.174,5.705]	0.997
Candidiasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cystitis	1	1	(0.4%)	3	3	(1.1%)	0.332	[0.064,2.870]	0.381
Cystitis bacterial	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Febrile infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Fungal skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Influenza	3	3	(1.1%)	2	2	(0.7%)	1.495	[0.278,7.009]	0.686
Laryngitis	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Nasopharyngitis	27	20	(7.3%)	35	30	(10.9%)	0.664	[0.393,1.143]	0.141
Onychomycosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oral fungal infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Otitis media	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Pneumonia	0	0	(0.0%)	4	4	(1.5%)	n.e.	[0.006,2.046]	0.139
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Rhinitis	3	3	(1.1%)	3	3	(1.1%)	0.996	[0.229,4.343]	0.996
Sinusitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Tracheitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Urinary tract infection	2	2	(0.7%)	3	3	(1.1%)	0.664	[0.142,3.576]	0.680
Viral infection	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Viral rhinitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Injury, poisoning and procedural complications									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	8	5	(1.8%)	11	8	(2.9%)	0.623	[0.223,1.860]	0.417
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Contusion	2	1	(0.4%)	3	3	(1.1%)	0.332	[0.064,2.870]	0.381
Fall	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Laceration	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Ligament sprain	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Rib fracture	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Investigations									
TOTAL	15	9	(3.3%)	4	4	(1.5%)	2.242	[0.694,6.377]	0.189
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Blood glucose increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Eosinophil count increased	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Glycosylated haemoglobin increased	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Hepatic enzyme increased	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
White blood cells urine positive	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	9	9	(3.3%)	5	5	(1.8%)	1.793	[0.610,4.853]	0.305
Diabetes mellitus	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Gout	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Hypercholesterolaemia	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Hyperglycaemia	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Hypokalaemia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	12	10	(3.6%)	16	15	(5.5%)	0.664	[0.314,1.451]	0.314
Arthralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Back pain	3	3	(1.1%)	6	6	(2.2%)	0.498	[0.148,1.946]	0.344
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Musculoskeletal pain	1	1	(0.4%)	3	3	(1.1%)	0.332	[0.064,2.870]	0.381
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Osteoarthritis	3	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Osteoporosis	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Pain in extremity	1	1	(0.4%)	2	2	(0.7%)	0.498	[0.080,4.495]	0.617
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nervous system disorders									
TOTAL	10	8	(2.9%)	17	11	(4.0%)	0.725	[0.308,1.759]	0.491
Anosmia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Dizziness	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Dysaesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Dysgeusia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Headache	4	3	(1.1%)	10	5	(1.8%)	0.598	[0.168,2.397]	0.502
Hypoaesthesia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Nerve compression	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Sciatica	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Psychiatric disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Depression	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Restlessness	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Sleep disorder	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	4	4	(1.5%)	0.498	[0.119,2.574]	0.451
Atonic urinary bladder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cystitis noninfective	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	44	32	(11.6%)	34	27	(9.9%)	1.181	[0.729,1.902]	0.504
Atelectasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Chronic obstructive pulmonary disease	4	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Cough	17	16	(5.8%)	15	14	(5.1%)	1.139	[0.571,2.250]	0.720
Dry throat	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Dysphonia	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Dyspnoea	5	5	(1.8%)	9	8	(2.9%)	0.623	[0.223,1.860]	0.417
Dyspnoea exertional	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Epistaxis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Oropharyngeal pain	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Pharyngeal inflammation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pleurisy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Productive cough	2	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Rhinorrhoea	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.993	[0.221,12.485]	0.622
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Sputum increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Wheezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	9	8	(2.9%)	0.374	[0.119,1.409]	0.157
Alopecia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Dry skin	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Eczema	0	0	(0.0%)	2	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Pruritus	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Rash	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Surgical and medical procedures									
TOTAL	4	3	(1.1%)	4	3	(1.1%)	0.996	[0.229,4.343]	0.996
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Knee arthroplasty	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Knee operation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Tooth extraction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Vascular disorders									
TOTAL	9	9	(3.3%)	6	6	(2.2%)	1.495	[0.545,3.894]	0.454
Arterial occlusive disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Hypertension	7	7	(2.5%)	4	4	(1.5%)	1.744	[0.522,5.280]	0.390

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Peripheral vascular disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	204	114	(56.7%)	244	104	(56.5%)	1.003	[0.843,1.194]	0.971
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.6%)	n.e.	[0.007,2.515]	0.178
Eosinophilia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
COPD exacerbation									
TOTAL	39	35	(17.4%)	50	37	(20.1%)	0.866	[0.573,1.310]	0.498
COPD exacerbation	39	35	(17.4%)	50	37	(20.1%)	0.866	[0.573,1.310]	0.498
Cardiac disorders									
TOTAL	8	6	(3.0%)	5	4	(2.2%)	1.373	[0.404,4.327]	0.644
Acute myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Angina pectoris	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Cardiac failure	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cor pulmonale	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Myocarditis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Ear pain	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Vertigo	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Eye disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.831	[0.204,11.439]	0.681
Cataract	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Diplopia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	13	12	(6.0%)	12	9	(4.9%)	1.221	[0.531,2.734]	0.656
Abdominal pain upper	1	1	(0.5%)	2	2	(1.1%)	0.458	[0.073,4.118]	0.560
Constipation	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.221,94.735]	0.325

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Diarrhoea	3	3	(1.5%)	2	2	(1.1%)	1.373	[0.256,6.417]	0.763
Dry mouth	3	3	(1.5%)	3	3	(1.6%)	0.915	[0.211,3.975]	0.906
Dyspepsia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dysphagia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Gastritis	1	1	(0.5%)	2	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Inguinal hernia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	4	4	(2.0%)	6	6	(3.3%)	0.610	[0.194,2.074]	0.451
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Chest pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Oedema peripheral	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.831	[0.204,11.439]	0.681
Pyrexia	1	1	(0.5%)	2	2	(1.1%)	0.458	[0.073,4.118]	0.560
Hepatobiliary disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Liver disorder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Drug hypersensitivity	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Infections and infestations									
TOTAL	51	41	(20.4%)	58	44	(23.9%)	0.853	[0.588,1.240]	0.406
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Bronchitis	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.746	[0.319,14.317]	0.434
Cystitis	1	1	(0.5%)	3	3	(1.6%)	0.305	[0.059,2.630]	0.335
Febrile infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Fungal infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Gastroenteritis viral	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Herpes zoster	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.221,94.735]	0.325

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infected bites	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Influenza	1	1	(0.5%)	3	3	(1.6%)	0.305	[0.059,2.630]	0.335
Laryngitis	2	2	(1.0%)	2	2	(1.1%)	0.915	[0.160,5.225]	0.921
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Nasopharyngitis	27	22	(10.9%)	26	23	(12.5%)	0.876	[0.510,1.508]	0.634
Onychomycosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	3	3	(1.6%)	n.e.	[0.007,2.515]	0.178
Oral fungal infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Pneumonia	1	1	(0.5%)	4	4	(2.2%)	0.229	[0.049,1.916]	0.205
Respiratory tract infection	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Rhinitis	3	3	(1.5%)	2	2	(1.1%)	1.373	[0.256,6.417]	0.763
Sinusitis	2	2	(1.0%)	2	2	(1.1%)	0.915	[0.160,5.225]	0.921
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tracheobronchitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Urinary tract infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	5	4	(2.0%)	7	6	(3.3%)	0.610	[0.194,2.074]	0.451
Anaemia postoperative	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Contusion	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.221,94.735]	0.325
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Procedural dizziness	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rib fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Investigations									
TOTAL	6	5	(2.5%)	5	5	(2.7%)	0.915	[0.286,2.935]	0.882
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Blood sodium increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Blood urea increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Eosinophil count increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Hepatic enzyme increased	1	1	(0.5%)	3	3	(1.6%)	0.305	[0.059,2.630]	0.335
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	7	4	(2.2%)	0.687	[0.179,2.838]	0.630
Diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Gout	0	0	(0.0%)	4	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Hypercholesterolaemia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.221,94.735]	0.325
Hyperuricaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Hypokalaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	12	10	(5.0%)	15	13	(7.1%)	0.704	[0.326,1.556]	0.394
Arthralgia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Back pain	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.746	[0.319,14.317]	0.434
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gouty arthritis	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Muscle spasms	1	1	(0.5%)	6	6	(3.3%)	0.153	[0.036,1.233]	0.084
Musculoskeletal pain	1	1	(0.5%)	2	2	(1.1%)	0.458	[0.073,4.118]	0.560
Osteitis condensans	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Osteoarthritis	2	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rhabdomyolysis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Nervous system disorders									
TOTAL	10	8	(4.0%)	16	9	(4.9%)	0.814	[0.332,2.022]	0.665
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cerebrovascular accident	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dizziness	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Headache	6	4	(2.0%)	10	4	(2.2%)	0.915	[0.252,3.331]	0.894
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.6%)	n.e.	[0.007,2.515]	0.178
Sciatica	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Tension headache	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Psychiatric disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	6	5	(2.7%)	0.549	[0.155,2.193]	0.424
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Depression	2	2	(1.0%)	2	2	(1.1%)	0.915	[0.160,5.225]	0.921
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Sleep disorder	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Renal and urinary disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	4	3	(1.6%)	0.915	[0.211,3.975]	0.906
Diabetic nephropathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Pollakiuria	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Strangury	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	28	26	(12.9%)	35	28	(15.2%)	0.850	[0.522,1.389]	0.520
Bronchial secretion retention	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Chronic obstructive pulmonary disease	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.746	[0.319,14.317]	0.434
Cough	11	10	(5.0%)	6	6	(3.3%)	1.526	[0.568,3.854]	0.423
Dry throat	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Dysphonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.6%)	n.e.	[0.007,2.515]	0.178
Dyspnoea	4	4	(2.0%)	13	9	(4.9%)	0.407	[0.144,1.308]	0.138
Dyspnoea exertional	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Epistaxis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Oropharyngeal pain	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Productive cough	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.831	[0.204,11.439]	0.681
Respiratory tract irritation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Sputum increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Wheezing	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	10	7	(3.5%)	3	3	(1.6%)	2.136	[0.560,6.868]	0.292
Dermatitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dermatitis atopic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dermatitis contact	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dry skin	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dyshidrosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Eczema	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Erythema	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Ingrowing nail	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Pruritus	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Rash	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rosacea	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Skin irritation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.5%)	3	3	(1.6%)	0.305	[0.059,2.630]	0.335
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Tooth extraction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Vascular disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	5	4	(2.2%)	0.229	[0.049,1.916]	0.205
Hot flush	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Hypertension	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Peripheral vascular disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	165	82	(48.8%)	176	78	(44.1%)	1.108	[0.883,1.388]	0.378
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	2	(1.2%)	5	4	(2.3%)	0.527	[0.127,2.707]	0.493
Anaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Eosinophilia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Thrombocytopenia	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
COPD exacerbation									
TOTAL	15	15	(8.9%)	18	15	(8.5%)	1.054	[0.538,2.062]	0.879
COPD exacerbation	15	15	(8.9%)	18	15	(8.5%)	1.054	[0.538,2.062]	0.879
Cardiac disorders									
TOTAL	2	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Coronary artery disease	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Myocardial infarction	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	4	4	(2.3%)	0.263	[0.056,2.202]	0.264
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Vertigo	1	1	(0.6%)	2	2	(1.1%)	0.527	[0.084,4.732]	0.655
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Hypothyroidism	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Eye disorders									
TOTAL	6	3	(1.8%)	4	4	(2.3%)	0.790	[0.206,3.260]	0.777
Amblyopia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Cataract cortical	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Cataract nuclear	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Keratitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Visual acuity reduced	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Visual impairment	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	9	8	(4.8%)	6	6	(3.4%)	1.405	[0.507,3.742]	0.530
Abdominal discomfort	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Abdominal pain lower	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Diarrhoea	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Dry mouth	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Dyspepsia	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
Gastritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Gastrointestinal disorder	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Nausea	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	6	6	(3.6%)	9	9	(5.1%)	0.702	[0.272,1.911]	0.510
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Chest discomfort	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Chest pain	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Fatigue	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Inflammation	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Oedema peripheral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Oral administration complication	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Pyrexia	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Infections and infestations									
TOTAL	33	25	(14.9%)	53	39	(22.0%)	0.675	[0.433,1.068]	0.094
Bronchitis	1	1	(0.6%)	2	2	(1.1%)	0.527	[0.084,4.732]	0.655
Cystitis	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.010,4.356]	0.314
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Febrile infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Fungal skin infection	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Influenza	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Laryngitis	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Nasopharyngitis	18	13	(7.7%)	29	25	(14.1%)	0.548	[0.298,1.042]	0.067
Oral fungal infection	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Otitis media	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.7%)	n.e.	[0.008,2.892]	0.209
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Rhinitis	3	3	(1.8%)	3	3	(1.7%)	1.054	[0.243,4.566]	0.945
Sinusitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Skin infection	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.010,4.356]	0.314
Urinary tract infection	2	2	(1.2%)	3	3	(1.7%)	0.702	[0.151,3.762]	0.729
Viral infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	4	2	(1.2%)	8	5	(2.8%)	0.421	[0.109,2.104]	0.329
Chest injury	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Contusion	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.010,4.356]	0.314

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Fall	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.010,4.356]	0.314
Laceration	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Ligament sprain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Rib fracture	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Road traffic accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Investigations									
TOTAL	14	8	(4.8%)	2	2	(1.1%)	4.214	[0.888,14.442]	0.073
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Blood glucose increased	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Eosinophil count increased	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	(1.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.384,141.687]	0.185
Glycosylated haemoglobin increased	3	3	(1.8%)	1	1	(0.6%)	3.161	[0.367,16.451]	0.354
Hepatic enzyme increased	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
White blood cells urine positive	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	5	5	(3.0%)	4	4	(2.3%)	1.317	[0.377,4.395]	0.687
Diabetes mellitus	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Gout	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Hypercholesterolaemia	3	3	(1.8%)	1	1	(0.6%)	3.161	[0.367,16.451]	0.354
Hyperglycaemia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	8	7	(4.2%)	8	8	(4.5%)	0.922	[0.356,2.425]	0.881
Back pain	1	1	(0.6%)	4	4	(2.3%)	0.263	[0.056,2.202]	0.264
Intervertebral disc protrusion	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Musculoskeletal pain	1	1	(0.6%)	2	2	(1.1%)	0.527	[0.084,4.732]	0.655
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Osteoarthritis	3	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Synovitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.384,141.687]	0.185
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nervous system disorders									
TOTAL	6	5	(3.0%)	10	6	(3.4%)	0.878	[0.292,2.720]	0.840
Anosmia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Dizziness	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Dysgeusia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Headache	1	1	(0.6%)	7	3	(1.7%)	0.351	[0.067,3.022]	0.412
Hypoaesthesia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nerve compression	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Psychiatric disorders									
TOTAL	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
Depression	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Sleep disorder	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	33	25	(14.9%)	24	19	(10.7%)	1.386	[0.794,2.389]	0.254
Atelectasis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Chronic obstructive pulmonary disease	4	3	(1.8%)	1	1	(0.6%)	3.161	[0.367,16.451]	0.354
Cough	13	13	(7.7%)	11	11	(6.2%)	1.245	[0.580,2.638]	0.583
Dysphonia	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
Dyspnoea	5	5	(3.0%)	4	3	(1.7%)	1.756	[0.441,6.218]	0.455
Dyspnoea exertional	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Epistaxis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Haemothorax	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Oropharyngeal pain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.010,4.356]	0.314
Pleurisy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Respiratory failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Rhinorrhoea	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
Sputum increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Wheezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	3	3	(1.8%)	7	6	(3.4%)	0.527	[0.157,2.045]	0.386
Dermatitis allergic	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Dry skin	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Eczema	0	0	(0.0%)	2	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Pruritus	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Rash	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Surgical and medical procedures									
TOTAL	4	3	(1.8%)	4	3	(1.7%)	1.054	[0.243,4.566]	0.945
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Knee arthroplasty	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Knee operation	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Tooth extraction	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Vascular disorders									
TOTAL	8	8	(4.8%)	4	4	(2.3%)	2.107	[0.647,6.117]	0.230
Arterial occlusive disease	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hypertension	7	7	(4.2%)	3	3	(1.7%)	2.458	[0.646,7.888]	0.202
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	74	41	(42.7%)	72	42	(44.7%)	0.956	[0.694,1.317]	0.784
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Anaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Thrombocytosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
COPD exacerbation									
TOTAL	11	11	(11.5%)	17	17	(18.1%)	0.634	[0.323,1.280]	0.209
COPD exacerbation	11	11	(11.5%)	17	17	(18.1%)	0.634	[0.323,1.280]	0.209
Cardiac disorders									
TOTAL	9	7	(7.3%)	1	1	(1.1%)	6.854	[0.868,27.617]	0.072
Arrhythmia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Arrhythmia supraventricular	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Cardiac failure	2	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Coronary artery disease	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Tachycardia	2	2	(2.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.238,100.643]	0.303

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Ventricular tachycardia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Vertigo	1	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	7	6	(6.3%)	5	4	(4.3%)	1.469	[0.440,4.548]	0.561
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Constipation	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Dry mouth	3	3	(3.1%)	2	2	(2.1%)	1.469	[0.277,6.777]	0.699
Irritable bowel syndrome	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Tooth disorder	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Toothache	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(1.0%)	3	3	(3.2%)	0.326	[0.063,2.782]	0.368

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Chest discomfort	1	1	(1.0%)	2	2	(2.1%)	0.490	[0.079,4.360]	0.603
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cholelithiasis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Infections and infestations									
TOTAL	15	13	(13.5%)	10	8	(8.5%)	1.591	[0.692,3.496]	0.285
Bronchitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Candidiasis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Influenza	2	2	(2.1%)	1	1	(1.1%)	1.958	[0.220,12.111]	0.632
Nasopharyngitis	7	6	(6.3%)	6	5	(5.3%)	1.175	[0.385,3.475]	0.795
Onychomycosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Tracheitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Viral infection	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Viral rhinitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	4	3	(3.1%)	3	3	(3.2%)	0.979	[0.229,4.192]	0.977
Cervical vertebral fracture	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Contusion	2	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Laceration	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Ligament sprain	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Investigations									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(2.1%)	0.490	[0.079,4.360]	0.603
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Hepatic enzyme increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	4	4	(4.2%)	1	1	(1.1%)	3.917	[0.473,18.240]	0.247
Gout	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hyperglycaemia	2	2	(2.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.238,100.643]	0.303
Hypokalaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	4	3	(3.1%)	8	7	(7.4%)	0.420	[0.133,1.574]	0.215
Arthralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Back pain	2	2	(2.1%)	2	2	(2.1%)	0.979	[0.174,5.523]	0.981
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Musculoskeletal pain	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Osteoporosis	1	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Pain in extremity	1	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Nervous system disorders									
TOTAL	2	2	(2.1%)	6	4	(4.3%)	0.490	[0.119,2.487]	0.432
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Headache	1	1	(1.0%)	3	2	(2.1%)	0.490	[0.079,4.360]	0.603
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Sciatica	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Restlessness	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(2.1%)	0.490	[0.079,4.360]	0.603
Atonic urinary bladder	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	8	6	(6.3%)	9	7	(7.4%)	0.839	[0.309,2.333]	0.751
Cough	2	2	(2.1%)	3	2	(2.1%)	0.979	[0.174,5.523]	0.981
Dry throat	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	5	5	(5.3%)	n.e.	[0.005,1.588]	0.100
Oropharyngeal pain	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Pharyngeal inflammation	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Productive cough	2	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Sleep apnoea syndrome	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Vascular disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(2.1%)	0.490	[0.079,4.360]	0.603
Hypertension	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Peripheral vascular disorder	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	107	56	(56.0%)	83	37	(47.4%)	1.181	[0.882,1.571]	0.269
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Eosinophilia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
COPD exacerbation									
TOTAL	15	15	(15.0%)	15	12	(15.4%)	0.975	[0.489,1.920]	0.927
COPD exacerbation	15	15	(15.0%)	15	12	(15.4%)	0.975	[0.489,1.920]	0.927
Cardiac disorders									
TOTAL	5	4	(4.0%)	1	1	(1.3%)	3.120	[0.378,14.522]	0.360
Acute myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Angina pectoris	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cardiac failure	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cor pulmonale	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Myocardial infarction	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Myocarditis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Ear pain	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Vertigo	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cataract	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	10	9	(9.0%)	4	3	(3.8%)	2.340	[0.645,6.965]	0.216
Abdominal pain upper	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829
Constipation	2	2	(2.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.190,80.187]	0.377
Diarrhoea	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Dry mouth	3	3	(3.0%)	1	1	(1.3%)	2.340	[0.275,12.062]	0.534
Dyspepsia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Gastritis	0	0	(0.0%)	2	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Inguinal hernia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
General disorders and administration site conditions									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(2.6%)	n.e.	[0.008,3.207]	0.229
Chest pain	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Pyrexia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Liver disorder	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Infections and infestations									
TOTAL	30	22	(22.0%)	28	22	(28.2%)	0.780	[0.472,1.293]	0.337
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Fungal infection	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Gastroenteritis viral	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Herpes zoster	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Infected bites	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Influenza	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Laryngitis	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nasopharyngitis	17	14	(14.0%)	16	14	(17.9%)	0.780	[0.402,1.519]	0.467
Onychomycosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	2	2	(2.6%)	n.e.	[0.008,3.207]	0.229
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Pneumonia	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829
Rhinitis	2	2	(2.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.190,80.187]	0.377
Sinusitis	2	2	(2.0%)	1	1	(1.3%)	1.560	[0.176,9.644]	0.796
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Tracheobronchitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	4	3	(3.0%)	2	2	(2.6%)	1.170	[0.222,5.394]	0.913
Anaemia postoperative	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Contusion	2	2	(2.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.190,80.187]	0.377
Procedural dizziness	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Investigations									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Eosinophil count increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	5	2	(2.6%)	0.390	[0.063,3.472]	0.458
Gout	0	0	(0.0%)	4	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Hypercholesterolaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Hypokalaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	6	5	(5.0%)	5	4	(5.1%)	0.975	[0.285,3.203]	0.940
Arthralgia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cervical spinal stenosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Gouty arthritis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Muscle spasms	1	1	(1.0%)	3	3	(3.8%)	0.260	[0.051,2.215]	0.256

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal pain	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Rhabdomyolysis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Nervous system disorders									
TOTAL	4	4	(4.0%)	1	1	(1.3%)	3.120	[0.378,14.522]	0.360
Headache	3	3	(3.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.287,104.302]	0.259
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Tension headache	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	4	3	(3.8%)	0.260	[0.051,2.215]	0.256
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Depression	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	1	1	(1.3%)	1.560	[0.176,9.644]	0.796
Diabetic nephropathy	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Pollakiuria	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	14	13	(13.0%)	10	10	(12.8%)	1.014	[0.474,2.127]	0.991
Bronchial secretion retention	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Chronic obstructive pulmonary disease	2	2	(2.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.190,80.187]	0.377
Cough	6	6	(6.0%)	5	5	(6.4%)	0.936	[0.308,2.763]	0.886
Dysphonia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Dyspnoea	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Productive cough	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Respiratory tract irritation	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Sleep apnoea syndrome	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Sputum increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Wheezing	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	9	6	(6.0%)	1	1	(1.3%)	4.680	[0.588,19.491]	0.172
Dermatitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Dermatitis atopic	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Dermatitis contact	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Dry skin	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Dyshidrosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Eczema	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Ingrowing nail	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Pruritus	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Rosacea	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Skin irritation	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Surgical and medical procedures									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Peripheral vascular disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	97	58	(58.6%)	155	66	(62.9%)	0.932	[0.749,1.162]	0.535
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Eosinophilia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
COPD exacerbation									
TOTAL	24	20	(20.2%)	33	24	(22.9%)	0.884	[0.528,1.491]	0.651
COPD exacerbation	24	20	(20.2%)	33	24	(22.9%)	0.884	[0.528,1.491]	0.651
Cardiac disorders									
TOTAL	3	2	(2.0%)	4	3	(2.9%)	0.707	[0.153,3.750]	0.733
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Cardiac failure chronic	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Congestive cardiomyopathy	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Eye disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Diplopia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	3	3	(3.0%)	7	5	(4.8%)	0.636	[0.182,2.505]	0.557
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Diarrhoea	2	2	(2.0%)	2	2	(1.9%)	1.061	[0.188,5.990]	0.947
Dry mouth	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Gastritis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	4	4	(4.0%)	4	4	(3.8%)	1.061	[0.296,3.804]	0.928
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Death	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Oedema peripheral	2	2	(2.0%)	1	1	(1.0%)	2.121	[0.238,13.131]	0.578

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pyrexia	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Drug hypersensitivity	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Infections and infestations									
TOTAL	21	19	(19.2%)	28	21	(20.0%)	0.960	[0.556,1.664]	0.889
Bronchitis	3	3	(3.0%)	1	1	(1.0%)	3.182	[0.373,16.426]	0.348
Cystitis	1	1	(1.0%)	2	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Febrile infection	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Herpes zoster	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Influenza	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Laryngitis	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Nasopharyngitis	10	8	(8.1%)	10	9	(8.6%)	0.943	[0.392,2.296]	0.907
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Oral fungal infection	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(2.9%)	n.e.	[0.008,2.895]	0.210
Respiratory tract infection	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Rhinitis	1	1	(1.0%)	2	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Sinusitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Urinary tract infection	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(1.0%)	5	4	(3.8%)	0.265	[0.057,2.198]	0.265
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Procedural dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Rib fracture	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Investigations									
TOTAL	5	4	(4.0%)	5	5	(4.8%)	0.848	[0.257,2.925]	0.819
Blood glucose increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Blood sodium increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Blood urea increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Hepatic enzyme increased	1	1	(1.0%)	3	3	(2.9%)	0.354	[0.068,3.017]	0.414
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	2	2	(1.9%)	1.061	[0.188,5.990]	0.947
Diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Hypercholesterolaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hyperuricaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	6	5	(5.1%)	10	9	(8.6%)	0.589	[0.223,1.692]	0.345
Back pain	3	3	(3.0%)	1	1	(1.0%)	3.182	[0.373,16.426]	0.348
Gouty arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	3	3	(2.9%)	n.e.	[0.008,2.895]	0.210
Musculoskeletal pain	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Osteitis condensans	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Osteoarthritis	2	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Nervous system disorders									
TOTAL	6	4	(4.0%)	15	8	(7.6%)	0.530	[0.185,1.702]	0.308
Cerebral ischaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Cerebrovascular accident	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dizziness	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Headache	3	1	(1.0%)	10	4	(3.8%)	0.265	[0.057,2.198]	0.265
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Sciatica	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Psychiatric disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	2	2	(1.9%)	1.061	[0.188,5.990]	0.947
Depression	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Sleep disorder	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	3	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Strangury	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Benign prostatic hyperplasia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	14	13	(13.1%)	24	17	(16.2%)	0.811	[0.425,1.575]	0.548
Chronic obstructive pulmonary disease	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Cough	5	4	(4.0%)	1	1	(1.0%)	4.242	[0.512,19.779]	0.215
Dry throat	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Dysphonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Dyspnoea	3	3	(3.0%)	12	8	(7.6%)	0.398	[0.130,1.470]	0.181
Dyspnoea exertional	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Epistaxis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Oropharyngeal pain	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Productive cough	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Pulmonary embolism	2	2	(2.0%)	1	1	(1.0%)	2.121	[0.238,13.131]	0.578

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Wheezing	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Eczema	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Erythema	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Rash	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Tooth extraction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Vascular disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	4	3	(2.9%)	0.354	[0.068,3.017]	0.414
Hot flush	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Hypertension	0	0	(0.0%)	2	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-2.5

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.8-3

Number (%) of patients with AEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period -
analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	241 (50.63)	226 (49.34)	1.05 [0.81; 1.36]	0.695

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.8-4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in SAF	N=271	N=257		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	145 (53.51)	123 (47.86)	1.25 [0.89; 1.77]	0.195
≥ 65				
Number of patients in SAF	N=205	N=201		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	96 (46.83)	103 (51.24)	0.84 [0.57; 1.24]	0.374
Test of interaction				0.128
Gender:				
male				
Number of patients in SAF	N=317	N=298		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	154 (48.58)	143 (47.99)	1.02 [0.75; 1.41]	0.883
female				
Number of patients in SAF	N=159	N=160		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	87 (54.72)	83 (51.88)	1.12 [0.72; 1.74]	0.611
Test of interaction				0.744
GOLD stage at study start:				
≤ II				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.8-4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=268	N=255		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	138 (51.49)	115 (45.10)	1.29 [0.92; 1.82]	0.144
≥ III				
Number of patients in SAF	N=195	N=199		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	99 (50.77)	108 (54.27)	0.87 [0.58; 1.29]	0.487
Test of interaction				0.138
Use of ICS:				
No				
Number of patients in SAF	N=275	N=274		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	127 (46.18)	122 (44.53)	1.07 [0.76; 1.50]	0.697
Yes				
Number of patients in SAF	N=201	N=184		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	114 (56.72)	104 (56.52)	1.01 [0.67; 1.51]	0.969
Test of interaction				0.826
GOLD stage at study start * use of ICS:				
≤II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=100	N=78		

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.8-4

Number (%) of patients with AEs(including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	56 (56.00)	37 (47.44)	1.41 [0.78; 2.57]	0.259
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=168	N=177		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	82 (48.81)	78 (44.07)	1.21 [0.79; 1.85]	0.378
≥ III				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=99	N=105		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	58 (58.59)	66 (62.86)	0.84 [0.47; 1.47]	0.533
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=96	N=94		
Number of patients with AEs (incl. COPD exacerbations)	41 (42.71)	42 (44.68)	0.92 [0.52; 1.64]	0.784
Test of interaction				0.546

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.9-1.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	52	37	(7.8%)	48	34	(7.4%)	1.047	[0.671,1.631]	0.843
COPD exacerbation									
TOTAL	11	10	(2.1%)	13	11	(2.4%)	0.875	[0.384,2.008]	0.759
COPD exacerbation	11	10	(2.1%)	13	11	(2.4%)	0.875	[0.384,2.008]	0.759
Cardiac disorders									
TOTAL	10	8	(1.7%)	5	4	(0.9%)	1.924	[0.584,5.657]	0.302
Acute myocardial infarction	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cardiac failure chronic	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cor pulmonale	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Myocardial infarction	3	3	(0.6%)	1	1	(0.2%)	2.887	[0.333,15.138]	0.406
Myocarditis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tachycardia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eye disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-1.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	4	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100, 9.217]	0.973
Amblyopia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Cataract cortical	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Cataract nuclear	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
Visual acuity reduced	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077, 4.353]	0.594
Inguinal hernia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100, 9.217]	0.973
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100, 9.217]	0.973
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
Death	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
Immune system disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-1.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100, 9.217]	0.973
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
Drug hypersensitivity	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	5	5	(1.1%)	n.e.	[0.005, 1.577]	0.099
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
Pneumonia	0	0	(0.0%)	4	4	(0.9%)	n.e.	[0.006, 1.980]	0.133
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	6	4	(0.8%)	3	3	(0.7%)	1.283	[0.308, 4.972]	0.764
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Chest injury	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Contusion	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
Rib fracture	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232, 99.942]	0.310
Road traffic accident	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-1.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	6	6	(1.3%)	2	1	(0.2%)	5.773	[0.710, 24.498]	0.114
Back pain	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232, 99.942]	0.310
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
Rhabdomyolysis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013, 7.853]	0.486
Synovitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(0.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.468, 160.396]	0.147
Breast cancer	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118, 70.679]	0.516
Nervous system disorders									
TOTAL	2	2	(0.4%)	3	2	(0.4%)	0.962	[0.167, 5.528]	0.966

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-1.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cerebral ischaemia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cerebrovascular accident	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Renal failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	4	3	(0.6%)	5	4	(0.9%)	0.722	[0.186,3.008]	0.683
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	3	3	(0.7%)	n.e.	[0.007,2.654]	0.189
Haemothorax	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Pulmonary embolism	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-1.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.2%)	3	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Mastectomy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	29	21	(6.6%)	35	22	(7.4%)	0.897	[0.508,1.588]	0.712
COPD exacerbation									
TOTAL	7	7	(2.2%)	9	7	(2.3%)	0.940	[0.346,2.555]	0.904
COPD exacerbation	7	7	(2.2%)	9	7	(2.3%)	0.940	[0.346,2.555]	0.904
Cardiac disorders									
TOTAL	9	7	(2.2%)	5	4	(1.3%)	1.645	[0.492,4.988]	0.447
Acute myocardial infarction	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cardiac failure chronic	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cor pulmonale	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Myocardial infarction	3	3	(0.9%)	1	1	(0.3%)	2.820	[0.326,14.758]	0.419
Myocarditis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tachycardia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Eye disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	4	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Amblyopia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cataract cortical	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cataract nuclear	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Visual acuity reduced	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Inguinal hernia	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009, 3.900]	0.280
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.3%)	2	2	(0.7%)	0.470	[0.075, 4.244]	0.578
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Rib fracture	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	2	1	(0.3%)	1.880	[0.208, 11.789]	0.663
Intervertebral disc protrusion	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Rhabdomyolysis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227, 97.512]	0.317
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Nervous system disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	2	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cerebral ischaemia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal failure	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	4	3	(1.0%)	0.313	[0.060,2.711]	0.350
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	3	3	(1.0%)	n.e.	[0.007,2.589]	0.184

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Pulmonary embolism	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Surgical and medical procedures									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	2	(0.7%)	n.e.	[0.009, 3.900]	0.280
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	23	16	(10.1%)	13	12	(7.5%)	1.342	[0.659, 2.679]	0.428
COPD exacerbation									
TOTAL	4	3	(1.9%)	4	4	(2.5%)	0.755	[0.197, 3.110]	0.728
COPD exacerbation	4	3	(1.9%)	4	4	(2.5%)	0.755	[0.197, 3.110]	0.728
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Cardiac failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Eye disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Death	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106, 9.571]	0.996
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Drug hypersensitivity	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.9%)	n.e.	[0.007, 2.761]	0.198
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.3%)	n.e.	[0.010, 4.159]	0.299
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	5	3	(1.9%)	1	1	(0.6%)	3.019	[0.351, 15.700]	0.379
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Chest injury	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Contusion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Rib fracture	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Road traffic accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	4	4	(2.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.492,166.832]	0.138
Back pain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Intervertebral disc protrusion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Synovitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nervous system disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Cerebrovascular accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.1

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	3	2	(1.3%)	1	1	(0.6%)	2.013	[0.224,12.546]	0.615
Haemothorax	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Pulmonary embolism	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Respiratory failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.2

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	31	20	(7.4%)	23	16	(6.2%)	1.185	[0.630, 2.202]	0.607
COPD exacerbation									
TOTAL	7	6	(2.2%)	5	3	(1.2%)	1.897	[0.486, 6.387]	0.389
COPD exacerbation	7	6	(2.2%)	5	3	(1.2%)	1.897	[0.486, 6.387]	0.389
Cardiac disorders									
TOTAL	3	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.948	[0.166, 5.429]	0.953
Acute myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Myocardial infarction	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099, 9.059]	0.963
Myocarditis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Eye disorders									
TOTAL	4	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099, 9.059]	0.963
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.2

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Inguinal hernia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Drug hypersensitivity	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	6	4	(1.5%)	1	1	(0.4%)	3.793	[0.452,17.915]	0.265
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Contusion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.2

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Rib fracture	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229, 98.304]	0.314
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	4	4	(1.5%)	2	1	(0.4%)	3.793	[0.452, 17.915]	0.265
Back pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229, 98.304]	0.314
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Nervous system disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099, 9.059]	0.963
Cerebrovascular accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.2

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(0.4%)	3	2	(0.8%)	0.474	[0.076, 4.277]	0.584
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Surgical and medical procedures									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	2	(0.8%)	n.e.	[0.009, 3.932]	0.282
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.2

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.2

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Safety Set

Age class: ≥ 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	21	17	(8.3%)	25	18	(9.0%)	0.926	[0.497,1.731]	0.813
COPD exacerbation									
TOTAL	4	4	(2.0%)	8	8	(4.0%)	0.490	[0.168,1.601]	0.254
COPD exacerbation	4	4	(2.0%)	8	8	(4.0%)	0.490	[0.168,1.601]	0.254
Cardiac disorders									
TOTAL	7	6	(2.9%)	3	2	(1.0%)	2.941	[0.601,10.821]	0.205
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac failure	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Cor pulmonale	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Myocardial infarction	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Tachycardia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.2

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Safety Set

Age class: ≥ 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.2

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Safety Set

Age class: ≥ 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Rhabdomyolysis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.357,132.034]	0.202
Breast cancer	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Nervous system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.2

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Mastectomy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.3

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\leq$ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	29	19	(7.1%)	19	15	(5.9%)	1.205	[0.628, 2.281]	0.584
COPD exacerbation									
TOTAL	4	4	(1.5%)	4	4	(1.6%)	0.951	[0.261, 3.475]	0.940
COPD exacerbation	4	4	(1.5%)	4	4	(1.6%)	0.951	[0.261, 3.475]	0.940
Cardiac disorders									
TOTAL	4	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.854	[0.330, 14.920]	0.412
Acute myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Cardiac failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Cor pulmonale	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Myocardial infarction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Myocarditis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Eye disorders									
TOTAL	4	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100, 9.089]	0.966
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.3

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start (<= II, >= III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100, 9.089]	0.966
Inguinal hernia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	3	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100, 9.089]	0.966

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.3

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\leq$ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Rib fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	6	6	(2.2%)	2	1	(0.4%)	5.709	[0.704,24.138]	0.116
Back pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Rhabdomyolysis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.463,158.272]	0.149
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.3

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\leq$ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.4%)	3	2	(0.8%)	0.476	[0.076, 4.291]	0.586
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.3

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\leq$ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.3

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	21	17	(8.7%)	28	18	(9.0%)	0.964	[0.518,1.800]	0.912
COPD exacerbation									
TOTAL	7	6	(3.1%)	8	6	(3.0%)	1.021	[0.350,2.973]	0.970
COPD exacerbation	7	6	(3.1%)	8	6	(3.0%)	1.021	[0.350,2.973]	0.970
Cardiac disorders									
TOTAL	5	4	(2.1%)	4	3	(1.5%)	1.361	[0.329,5.230]	0.700
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Myocardial infarction	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tachycardia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.3

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Drug hypersensitivity	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	4	4	(2.0%)	n.e.	[0.006,2.092]	0.143
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.008,2.804]	0.202
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	3	3	(1.5%)	2	2	(1.0%)	1.531	[0.285,7.154]	0.664
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.3

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Contusion	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Rib fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Nervous system disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	2	1	(0.5%)	2.041	[0.227,12.752]	0.605
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cerebrovascular accident	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	5	4	(2.0%)	0.510	[0.122,2.627]	0.468
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.008,2.804]	0.202

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.3

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	2.041	[0.227, 12.752]	0.605

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	27	18	(6.5%)	20	15	(5.5%)	1.196	[0.618,2.287]	0.603
COPD exacerbation									
TOTAL	4	4	(1.5%)	3	3	(1.1%)	1.328	[0.320,5.127]	0.726
COPD exacerbation	4	4	(1.5%)	3	3	(1.1%)	1.328	[0.320,5.127]	0.726
Cardiac disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Myocardial infarction	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Eye disorders									
TOTAL	4	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Gastrointestinal disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	5	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Contusion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Rib fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	4	4	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.485,165.761]	0.141
Back pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.4%)	3	2	(0.7%)	0.498	[0.080,4.495]	0.617
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	25	19	(9.5%)	28	19	(10.3%)	0.915	[0.505,1.660]	0.772
COPD exacerbation									
TOTAL	7	6	(3.0%)	10	8	(4.3%)	0.687	[0.257,1.906]	0.486
COPD exacerbation	7	6	(3.0%)	10	8	(4.3%)	0.687	[0.257,1.906]	0.486
Cardiac disorders									
TOTAL	7	5	(2.5%)	4	3	(1.6%)	1.526	[0.382,5.414]	0.590
Acute myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Cardiac failure	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cor pulmonale	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Myocarditis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Inguinal hernia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Drug hypersensitivity	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.6%)	n.e.	[0.007,2.515]	0.178
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.1%)	0.458	[0.073,4.118]	0.560

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rib fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	2	1	(0.5%)	1.831	[0.204,11.439]	0.681
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rhabdomyolysis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Nervous system disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.221,94.735]	0.325
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cerebrovascular accident	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.446]	0.467
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.446]	0.467
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	4	3	(1.6%)	0.610	[0.131, 3.274]	0.605
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009, 3.789]	0.272
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.446]	0.467
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.831	[0.204, 11.439]	0.681

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	18	10	(6.0%)	13	11	(6.2%)	0.958	[0.428, 2.161]	0.925
COPD exacerbation									
TOTAL	1	1	(0.6%)	2	2	(1.1%)	0.527	[0.084, 4.732]	0.655
COPD exacerbation	1	1	(0.6%)	2	2	(1.1%)	0.527	[0.084, 4.732]	0.655
Eye disorders									
TOTAL	4	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111, 10.028]	0.964
Amblyopia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Cataract cortical	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Cataract nuclear	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.560]	0.521
Visual acuity reduced	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.560]	0.521
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.560]	0.521
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	3	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Chest injury	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Rib fracture	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Road traffic accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	4	4	(2.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.514,174.755]	0.130
Back pain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Intervertebral disc protrusion	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Synovitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.384,141.687]	0.185
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Haemothorax	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Respiratory failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.6%)	3	2	(1.1%)	0.527	[0.084,4.732]	0.655

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.560]	0.521
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.560]	0.521
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.560]	0.521
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.560]	0.521
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	7	7	(7.3%)	6	3	(3.2%)	2.285	[0.609,7.227]	0.240
COPD exacerbation									
TOTAL	3	3	(3.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.359,130.915]	0.201
COPD exacerbation	3	3	(3.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.359,130.915]	0.201
Cardiac disorders									
TOTAL	2	2	(2.1%)	1	1	(1.1%)	1.958	[0.220,12.111]	0.632
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Tachycardia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	2	2	(2.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.238,100.643]	0.303
Cervical vertebral fracture	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Contusion	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	1	(1.1%)	n.e.	[0.013, 7.913]	0.491
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013, 7.913]	0.491
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013, 7.913]	0.491
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013, 7.913]	0.491
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013, 7.913]	0.491
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013, 7.913]	0.491
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013, 7.913]	0.491

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	11	9	(9.0%)	6	4	(5.1%)	1.755	[0.559, 4.866]	0.365
COPD exacerbation									
TOTAL	3	3	(3.0%)	2	2	(2.6%)	1.170	[0.222, 5.394]	0.913
COPD exacerbation	3	3	(3.0%)	2	2	(2.6%)	1.170	[0.222, 5.394]	0.913
Cardiac disorders									
TOTAL	4	3	(3.0%)	1	1	(1.3%)	2.340	[0.275, 12.062]	0.534
Acute myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Cardiac failure	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Cor pulmonale	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Myocardial infarction	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Myocarditis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Inguinal hernia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	2	1	(1.3%)	1.560	[0.176, 9.644]	0.796

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cervical spinal stenosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Rhabdomyolysis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	14	10	(10.1%)	22	15	(14.3%)	0.707	[0.345,1.496]	0.377
COPD exacerbation									
TOTAL	4	3	(3.0%)	8	6	(5.7%)	0.530	[0.160,2.034]	0.387
COPD exacerbation	4	3	(3.0%)	8	6	(5.7%)	0.530	[0.160,2.034]	0.387
Cardiac disorders									
TOTAL	3	2	(2.0%)	3	2	(1.9%)	1.061	[0.188,5.990]	0.947
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Cardiac failure chronic	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Congestive cardiomyopathy	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Death	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Drug hypersensitivity	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(2.9%)	n.e.	[0.008,2.895]	0.210
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Rib fracture	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-2.5

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nervous system disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.258,109.068]	0.280
Cerebral ischaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Cerebrovascular accident	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	4	3	(2.9%)	0.707	[0.153,3.750]	0.733
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Pulmonary embolism	2	2	(2.0%)	1	1	(1.0%)	2.121	[0.238,13.131]	0.578

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.9-3

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
- analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	37 (7.77)	34 (7.42)	1.05 [0.65; 1.71]	0.840

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.9-4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in SAF	N=271	N=257		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	20 (7.38)	16 (6.23)	1.20 [0.61; 2.37]	0.600
≥ 65				
Number of patients in SAF	N=205	N=201		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	17 (8.29)	18 (8.96)	0.92 [0.46; 1.84]	0.812
Test of interaction				0.591
Gender:				
male				
Number of patients in SAF	N=317	N=298		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	21 (6.62)	22 (7.38)	0.89 [0.48; 1.66]	0.713
female				
Number of patients in SAF	N=159	N=160		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	16 (10.06)	12 (7.50)	1.38 [0.63; 3.03]	0.421
Test of interaction				0.390
GOLD stage at study start:				
≤ II				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.9-4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=268	N=255		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	19 (7.09)	15 (5.88)	1.22 [0.61; 2.46]	0.576
≥ III				
Number of patients in SAF	N=195	N=199		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	17 (8.72)	18 (9.05)	0.96 [0.48; 1.93]	0.909
Test of interaction				0.633
Use of ICS:				
No				
Number of patients in SAF	N=275	N=274		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	18 (6.55)	15 (5.47)	1.21 [0.60; 2.46]	0.598
Yes				
Number of patients in SAF	N=201	N=184		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	19 (9.45)	19 (10.33)	0.91 [0.46; 1.78]	0.774
Test of interaction				0.562
GOLD stage at study start * use of ICS:				
≤ II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=100	N=78		

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.9-4

Number (%) of patients with SAEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period
by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	9 (9.00)	4 (5.13)	1.83 [0.54; 6.23]	0.332
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=168	N=177		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	10 (5.95)	11 (6.21)	0.96 [0.39; 2.32]	0.919
≥ III				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=99	N=105		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	10 (10.10)	15 (14.29)	0.67 [0.29; 1.59]	0.366
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=96	N=94		
Number of patients with SAEs (incl. COPD exacerbations)	7 (7.29)	3 (3.19)	2.39 [0.59; 9.60]	0.220
Test of interaction				0.358

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.10-1.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	45	36	(7.6%)	33	28	(6.1%)	1.237	[0.768,1.977]	0.387
COPD exacerbation									
TOTAL	17	17	(3.6%)	17	16	(3.5%)	1.022	[0.527,1.975]	0.952
COPD exacerbation	17	17	(3.6%)	17	16	(3.5%)	1.022	[0.527,1.975]	0.952
Cardiac disorders									
TOTAL	5	5	(1.1%)	2	2	(0.4%)	2.405	[0.477,9.388]	0.324
Arrhythmia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Myocardial infarction	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Ventricular tachycardia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Vertigo	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eye disorders									
TOTAL	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-1.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Diplopia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Keratitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Nausea	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Chest pain	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(0.2%)	5	5	(1.1%)	0.192	[0.043,1.589]	0.145
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nasopharyngitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pneumonia	0	0	(0.0%)	4	4	(0.9%)	n.e.	[0.006,1.980]	0.133
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-1.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Investigations									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Blood glucose increased	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(0.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.468,160.396]	0.147
Breast cancer	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-1.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Sleep disorder	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Renal failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Strangury	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	6	5	(1.1%)	4	4	(0.9%)	1.203	[0.341,4.061]	0.798
Bronchial secretion retention	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cough	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Dyspnoea	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-1.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dermatitis allergic	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Mastectomy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	26	22	(6.9%)	20	16	(5.4%)	1.293	[0.693, 2.372]	0.429
COPD exacerbation									
TOTAL	11	11	(3.5%)	11	10	(3.4%)	1.034	[0.453, 2.342]	0.944
COPD exacerbation	11	11	(3.5%)	11	10	(3.4%)	1.034	[0.453, 2.342]	0.944
Cardiac disorders									
TOTAL	4	4	(1.3%)	2	2	(0.7%)	1.880	[0.364, 7.878]	0.503
Arrhythmia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Myocardial infarction	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227, 97.512]	0.317
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Ventricular tachycardia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Eye disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227, 97.512]	0.317
Diplopia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Keratitis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Chest pain	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Investigations									
TOTAL	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Blood glucose increased	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal failure	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Strangury	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	2	2	(0.7%)	0.940	[0.164,5.388]	0.945
Cough	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Dyspnoea	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dermatitis allergic	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	19	14	(8.8%)	13	12	(7.5%)	1.174	[0.566,2.408]	0.675
COPD exacerbation									
TOTAL	6	6	(3.8%)	6	6	(3.8%)	1.006	[0.347,2.919]	0.991
COPD exacerbation	6	6	(3.8%)	6	6	(3.8%)	1.006	[0.347,2.919]	0.991
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cardiac failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Vertigo	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nausea	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(0.6%)	3	3	(1.9%)	0.335	[0.064, 2.884]	0.386
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Nasopharyngitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.3%)	n.e.	[0.010, 4.159]	0.299
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243, 103.973]	0.296
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.1
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Sleep disorder	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	4	3	(1.9%)	2	2	(1.3%)	1.509	[0.282,7.035]	0.676
Bronchial secretion retention	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cough	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Dyspnoea	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	23	17	(6.3%)	13	11	(4.3%)	1.466	[0.700, 2.978]	0.321
COPD exacerbation									
TOTAL	8	8	(3.0%)	6	5	(1.9%)	1.517	[0.508, 4.226]	0.479
COPD exacerbation	8	8	(3.0%)	6	5	(1.9%)	1.517	[0.508, 4.226]	0.479
Cardiac disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.897	[0.210, 11.881]	0.656
Myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Ventricular tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Diplopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Nausea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
General disorders and administration site conditions									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099, 9.059]	0.963
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Chest pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007, 2.610]	0.185
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007, 2.610]	0.185
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.725]	0.480
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116, 69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Strangury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	5	4	(1.5%)	1	1	(0.4%)	3.793	[0.452,17.915]	0.265
Bronchial secretion retention	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cough	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Dyspnoea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	22	19	(9.3%)	20	17	(8.5%)	1.096	[0.590,2.022]	0.778
COPD exacerbation									
TOTAL	9	9	(4.4%)	11	11	(5.5%)	0.802	[0.351,1.871]	0.622
COPD exacerbation	9	9	(4.4%)	11	11	(5.5%)	0.802	[0.351,1.871]	0.622
Cardiac disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.941	[0.341,15.340]	0.394
Arrhythmia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac failure	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Vertigo	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Keratitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Gastrointestinal disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.490	[0.078,4.412]	0.606
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nasopharyngitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Investigations									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.357,132.034]	0.202
Breast cancer	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Nervous system disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Sleep disorder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	3	3	(1.5%)	0.327	[0.063,2.818]	0.372
Cough	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Dyspnoea	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Mastectomy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.3
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	26	20	(7.5%)	12	10	(3.9%)	1.903	[0.901, 3.831]	0.093
COPD exacerbation									
TOTAL	8	8	(3.0%)	7	7	(2.7%)	1.087	[0.410, 2.836]	0.878
COPD exacerbation	8	8	(3.0%)	7	7	(2.7%)	1.087	[0.410, 2.836]	0.878
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Cardiac failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Vertigo	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Keratitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Nausea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.3
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Chest pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.619]	0.186
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.619]	0.186
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.463,158.272]	0.149
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Sleep disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.3
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	6	5	(1.9%)	2	2	(0.8%)	2.379	[0.474, 9.244]	0.330
Bronchial secretion retention	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Cough	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166, 5.447]	0.956
Dyspnoea	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230, 98.626]	0.313
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.3
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	17	15	(7.7%)	21	18	(9.0%)	0.850	[0.448,1.630]	0.634
COPD exacerbation									
TOTAL	9	9	(4.6%)	10	9	(4.5%)	1.021	[0.424,2.454]	0.964
COPD exacerbation	9	9	(4.6%)	10	9	(4.5%)	1.021	[0.424,2.454]	0.964
Cardiac disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	2	2	(1.0%)	1.531	[0.285,7.154]	0.664
Arrhythmia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Ventricular tachycardia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Diplopia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.3

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Nasopharyngitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Investigations									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Musculoskeletal and connective tissue disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.3

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107, 9.726]	0.986
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Strangury	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010, 4.224]	0.304
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	25	19	(6.9%)	18	15	(5.5%)	1.262	[0.657, 2.391]	0.493
COPD exacerbation									
TOTAL	6	6	(2.2%)	9	9	(3.3%)	0.664	[0.255, 1.823]	0.445
COPD exacerbation	6	6	(2.2%)	9	9	(3.3%)	0.664	[0.255, 1.823]	0.445
Cardiac disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346, 15.628]	0.385
Arrhythmia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122, 73.055]	0.502
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014, 8.117]	0.499
Myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122, 73.055]	0.502
Ventricular tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122, 73.055]	0.502
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122, 73.055]	0.502
Vertigo	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122, 73.055]	0.502
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122, 73.055]	0.502
Keratitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122, 73.055]	0.502
Gastrointestinal disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nausea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Chest pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	4	4	(1.5%)	n.e.	[0.006,2.046]	0.139
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.1%)	n.e.	[0.007,2.743]	0.197
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Sleep disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	4	4	(1.5%)	2	2	(0.7%)	1.993	[0.386,8.341]	0.456
Cough	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.993	[0.221,12.485]	0.622
Dyspnoea	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.993	[0.221,12.485]	0.622
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	20	17	(8.5%)	15	13	(7.1%)	1.197	[0.601,2.346]	0.622
COPD exacerbation									
TOTAL	11	11	(5.5%)	8	7	(3.8%)	1.439	[0.572,3.446]	0.459
COPD exacerbation	11	11	(5.5%)	8	7	(3.8%)	1.439	[0.572,3.446]	0.459
Cardiac disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.831	[0.204,11.439]	0.681
Cardiac failure	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Diplopia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nasopharyngitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Investigations									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Strangury	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(0.5%)	2	2	(1.1%)	0.458	[0.073,4.118]	0.560
Bronchial secretion retention	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cough	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	17	12	(7.1%)	9	7	(4.0%)	1.806	[0.728,4.234]	0.210
COPD exacerbation									
TOTAL	3	3	(1.8%)	5	5	(2.8%)	0.632	[0.178,2.518]	0.554
COPD exacerbation	3	3	(1.8%)	5	5	(2.8%)	0.632	[0.178,2.518]	0.554
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Vertigo	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Keratitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nausea	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Chest pain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.7%)	n.e.	[0.008,2.892]	0.209
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.7%)	n.e.	[0.008,2.892]	0.209
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.384,141.687]	0.185
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Sleep disorder	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	4	4	(2.4%)	1	1	(0.6%)	4.214	[0.504,19.815]	0.219
Cough	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
Dyspnoea	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Skin and subcutaneous tissue disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Dermatitis allergic	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	6	6	(6.3%)	9	8	(8.5%)	0.734	[0.281,1.997]	0.563
COPD exacerbation									
TOTAL	3	3	(3.1%)	4	4	(4.3%)	0.734	[0.194,2.991]	0.696
COPD exacerbation	3	3	(3.1%)	4	4	(4.3%)	0.734	[0.194,2.991]	0.696
Cardiac disorders									
TOTAL	2	2	(2.1%)	1	1	(1.1%)	1.958	[0.220,12.111]	0.632
Arrhythmia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Ventricular tachycardia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Injury, poisoning and procedural complications									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cervical vertebral fracture	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: <= II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	9	8	(8.0%)	3	3	(3.8%)	2.080	[0.566,6.357]	0.299
COPD exacerbation									
TOTAL	5	5	(5.0%)	2	2	(2.6%)	1.950	[0.397,7.441]	0.469
COPD exacerbation	5	5	(5.0%)	2	2	(2.6%)	1.950	[0.397,7.441]	0.469
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cardiac failure	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829
Bronchial secretion retention	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cough	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	11	9	(9.1%)	12	10	(9.5%)	0.955	[0.417,2.208]	0.922
COPD exacerbation									
TOTAL	6	6	(6.1%)	6	5	(4.8%)	1.273	[0.416,3.772]	0.688
COPD exacerbation	6	6	(6.1%)	6	5	(4.8%)	1.273	[0.416,3.772]	0.688
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Diplopia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Nasopharyngitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations (including COPD exacerbations) due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: >= III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Investigations									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Blood glucose increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Strangury	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.10-3

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs (including COPD exacerbations) during the double-blind,
randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	36 (7.56)	28 (6.11)	1.26 [0.75; 2.10]	0.382

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.10-4
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in SAF	N=271	N=257		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	17 (6.27)	11 (4.28)	1.50 [0.69; 3.27]	0.310
≥ 65				
Number of patients in SAF	N=205	N=201		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	19 (9.27)	17 (8.46)	1.11 [0.56; 2.20]	0.774
Test of interaction				0.567
Gender:				
male				
Number of patients in SAF	N=317	N=298		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	22 (6.94)	16 (5.37)	1.31 [0.68; 2.56]	0.420
female				
Number of patients in SAF	N=159	N=160		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	14 (8.81)	12 (7.50)	1.19 [0.53; 2.67]	0.671
Test of interaction				0.853
GOLD stage at study start:				
≤ II				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval
n.c.: not calculated

Post-text table 2.10-4

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=268	N=255		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	20 (7.46)	10 (3.92)	1.98 [0.90; 4.32]	0.087
≥ III				
Number of patients in SAF	N=195	N=199		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	15 (7.69)	18 (9.05)	0.84 [0.41; 1.72]	0.629
Test of interaction				0.112
Use of ICS:				
No				
Number of patients in SAF	N=275	N=274		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	19 (6.91)	15 (5.47)	1.28 [0.64; 2.58]	0.487
Yes				
Number of patients in SAF	N=201	N=184		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	17 (8.46)	13 (7.07)	1.22 [0.57; 2.58]	0.611
Test of interaction				0.919
GOLD stage at study start * use of ICS:				
≤ II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=100	N=78		

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.10-4

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs (including COPD exacerbations) during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	8 (8.00)	3 (3.85)	2.17 [0.55; 8.56]	0.265
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=168	N=177		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	12 (7.14)	7 (3.95)	1.87 [0.71; 4.88]	0.202
≥ III				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=99	N=105		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	9 (9.09)	10 (9.52)	0.95 [0.37; 2.46]	0.915
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=96	N=94		
Number of patients discontinued due to AEs (incl. COPD exacerbations)	6 (6.25)	8 (8.51)	0.72 [0.24; 2.17]	0.553
Test of interaction				0.455

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.10-5

Number (%) of patients with Discontinuations due to COPD exacerbations during the double-blind, randomized treatment period, by time period
Population: Safety set

	QVA149 (N=476)		Tiotropium plus Formoterol (N=458)	
Number of patients with discontinuations due to exacerbation starting before/on 12.11.2012	15	(3.2%)	12	(2.6%)
Number of patients with discontinuations due to exacerbation starting after 12.11.2012	2	(0.4%)	4	(0.9%)

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	388	208	(43.7%)	413	195	(42.6%)	1.026	[0.886,1.189]	0.730
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	4	3	(0.6%)	8	7	(1.5%)	0.412	[0.127,1.587]	0.214
Anaemia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Eosinophilia	1	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Thrombocytopenia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Thrombocytosis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cardiac disorders									
TOTAL	20	15	(3.2%)	7	6	(1.3%)	2.405	[0.927,5.682]	0.073
Acute myocardial infarction	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Angina pectoris	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Arrhythmia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Arrhythmia supraventricular	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac failure	3	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Cardiac failure chronic	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cor pulmonale	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Coronary artery disease	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Myocardial infarction	4	4	(0.8%)	1	1	(0.2%)	3.849	[0.457,18.238]	0.260
Myocarditis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tachycardia	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Ventricular tachycardia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	3	3	(0.6%)	6	6	(1.3%)	0.481	[0.142,1.888]	0.319
Ear pain	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vertigo	2	2	(0.4%)	4	4	(0.9%)	0.481	[0.115,2.495]	0.426
Endocrine disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Hypothyroidism	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eye disorders									
TOTAL	8	5	(1.1%)	5	5	(1.1%)	0.962	[0.297,3.116]	0.949
Amblyopia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cataract	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cataract cortical	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cataract nuclear	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Diplopia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Keratitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Visual acuity reduced	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Visual impairment	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	29	26	(5.5%)	23	19	(4.1%)	1.317	[0.739,2.314]	0.357

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Abdominal discomfort	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Abdominal pain lower	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Abdominal pain upper	1	1	(0.2%)	4	4	(0.9%)	0.241	[0.051,2.026]	0.227
Constipation	3	3	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.349,130.036]	0.207
Diarrhoea	4	4	(0.8%)	2	2	(0.4%)	1.924	[0.371,8.085]	0.485
Dry mouth	6	6	(1.3%)	6	6	(1.3%)	0.962	[0.327,2.832]	0.944
Dyspepsia	3	3	(0.6%)	1	1	(0.2%)	2.887	[0.333,15.138]	0.406
Dysphagia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Gastritis	1	1	(0.2%)	3	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Gastrointestinal disorder	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Inguinal hernia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Irritable bowel syndrome	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nausea	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tooth disorder	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Toothache	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	11	11	(2.3%)	18	18	(3.9%)	0.588	[0.290,1.235]	0.165
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Chest discomfort	2	2	(0.4%)	4	4	(0.9%)	0.481	[0.115,2.495]	0.426
Chest pain	1	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Death	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Fatigue	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Inflammation	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Oedema peripheral	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Oral administration complication	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pyrexia	2	2	(0.4%)	3	3	(0.7%)	0.641	[0.136,3.466]	0.650
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cholelithiasis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Liver disorder	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Drug hypersensitivity	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Infections and infestations									
TOTAL	102	81	(17.0%)	123	92	(20.1%)	0.847	[0.648,1.109]	0.229
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Bronchitis	5	5	(1.1%)	3	3	(0.7%)	1.604	[0.398,5.740]	0.544
Candidiasis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cystitis	2	2	(0.4%)	6	6	(1.3%)	0.321	[0.087,1.582]	0.180
Cystitis bacterial	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Febrile infection	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Fungal infection	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Fungal skin infection	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Gastroenteritis viral	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Herpes zoster	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Infected bites	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Influenza	4	4	(0.8%)	5	5	(1.1%)	0.770	[0.228,2.718]	0.705
Laryngitis	3	3	(0.6%)	3	3	(0.7%)	0.962	[0.220,4.210]	0.959
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nasopharyngitis	54	42	(8.8%)	61	53	(11.6%)	0.762	[0.522,1.120]	0.168
Onychomycosis	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	3	3	(0.7%)	n.e.	[0.007,2.654]	0.189
Oral fungal infection	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Otitis media	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Pneumonia	1	1	(0.2%)	8	8	(1.7%)	0.120	[0.030,0.959]	0.045

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory tract infection	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Rhinitis	6	6	(1.3%)	5	5	(1.1%)	1.155	[0.368,3.514]	0.823
Sinusitis	2	2	(0.4%)	3	3	(0.7%)	0.641	[0.136,3.466]	0.650
Skin infection	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tracheitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Tracheobronchitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	4	4	(0.9%)	n.e.	[0.006,1.980]	0.133
Urinary tract infection	3	3	(0.6%)	3	3	(0.7%)	0.962	[0.220,4.210]	0.959
Viral infection	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Viral rhinitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Injury, poisoning and procedural complications									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	13	9	(1.9%)	18	14	(3.1%)	0.619	[0.281,1.414]	0.263
Anaemia postoperative	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Chest injury	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Contusion	4	3	(0.6%)	3	3	(0.7%)	0.962	[0.220,4.210]	0.959
Fall	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Laceration	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Ligament sprain	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Procedural dizziness	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Procedural pain	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Rib fracture	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Road traffic accident	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Investigations									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	21	14	(2.9%)	9	9	(2.0%)	1.497	[0.655,3.295]	0.351
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Blood glucose increased	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Blood sodium increased	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Blood urea increased	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eosinophil count increased	3	3	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.349,130.036]	0.207
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	(0.6%)	2	2	(0.4%)	1.443	[0.267,6.793]	0.718
Glycosylated haemoglobin increased	3	3	(0.6%)	1	1	(0.2%)	2.887	[0.333,15.138]	0.406
Hepatic enzyme increased	4	4	(0.8%)	3	3	(0.7%)	1.283	[0.308,4.972]	0.764
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
White blood cells urine positive	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	12	12	(2.5%)	12	9	(2.0%)	1.283	[0.550,2.915]	0.579
Diabetes mellitus	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Gout	1	1	(0.2%)	5	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hypercholesterolaemia	5	5	(1.1%)	1	1	(0.2%)	4.811	[0.583,21.362]	0.170
Hyperglycaemia	3	3	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.349,130.036]	0.207
Hyperuricaemia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Hypokalaemia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	24	20	(4.2%)	31	28	(6.1%)	0.687	[0.398,1.203]	0.192
Arthralgia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Back pain	6	6	(1.3%)	7	7	(1.5%)	0.825	[0.294,2.365]	0.733
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Gouty arthritis	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Muscle spasms	1	1	(0.2%)	7	7	(1.5%)	0.137	[0.033,1.106]	0.065
Musculoskeletal pain	2	2	(0.4%)	5	5	(1.1%)	0.385	[0.099,1.940]	0.277
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Osteitis condensans	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Osteoarthritis	5	3	(0.6%)	1	1	(0.2%)	2.887	[0.333,15.138]	0.406
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Osteoporosis	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Pain in extremity	1	1	(0.2%)	3	3	(0.7%)	0.321	[0.061,2.780]	0.363
Rhabdomyolysis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Synovitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(0.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.468,160.396]	0.147
Breast cancer	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nervous system disorders									
TOTAL	20	16	(3.4%)	33	20	(4.4%)	0.770	[0.410,1.462]	0.431
Anosmia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cerebral ischaemia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cerebrovascular accident	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dizziness	1	1	(0.2%)	3	3	(0.7%)	0.321	[0.061,2.780]	0.363
Dysaesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Dysgeusia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Headache	10	7	(1.5%)	20	9	(2.0%)	0.748	[0.294,1.962]	0.570
Hypoaesthesia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	3	3	(0.7%)	n.e.	[0.007,2.654]	0.189
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nerve compression	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Sciatica	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Tension headache	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Psychiatric disorders									
TOTAL	6	6	(1.3%)	7	6	(1.3%)	0.962	[0.327,2.832]	0.944

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Depression	3	3	(0.6%)	2	2	(0.4%)	1.443	[0.267,6.793]	0.718
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Restlessness	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Sleep disorder	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Renal and urinary disorders									
TOTAL	5	5	(1.1%)	8	7	(1.5%)	0.687	[0.237,2.105]	0.532
Atonic urinary bladder	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cystitis noninfective	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Diabetic nephropathy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Haematuria	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Pollakiuria	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Renal cyst	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Renal failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Strangury	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Reproductive system and breast disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Benign prostatic hyperplasia	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	72	58	(12.2%)	69	55	(12.0%)	1.015	[0.719,1.431]	0.936
Atelectasis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Bronchial secretion retention	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Chronic obstructive pulmonary disease	7	6	(1.3%)	2	2	(0.4%)	2.887	[0.585,10.697]	0.216
Cough	28	26	(5.5%)	21	20	(4.4%)	1.251	[0.709,2.182]	0.447
Dry throat	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Dysphonia	3	3	(0.6%)	4	4	(0.9%)	0.722	[0.186,3.008]	0.683
Dyspnoea	9	9	(1.9%)	22	17	(3.7%)	0.509	[0.240,1.139]	0.102
Dyspnoea exertional	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Epistaxis	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Haemothorax	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Oropharyngeal pain	3	3	(0.6%)	1	1	(0.2%)	2.887	[0.333,15.138]	0.406
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287
Pharyngeal inflammation	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pleurisy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Productive cough	2	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Pulmonary embolism	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Respiratory failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Respiratory tract irritation	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Rhinorrhoea	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Sleep apnoea syndrome	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Sputum increased	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Wheezing	1	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	13	10	(2.1%)	12	11	(2.4%)	0.875	[0.384,2.008]	0.759
Alopecia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Dermatitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dermatitis allergic	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dermatitis atopic	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dermatitis contact	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dry skin	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Dyshidrosis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eczema	0	0	(0.0%)	4	3	(0.7%)	n.e.	[0.007,2.654]	0.189
Erythema	1	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Ingrowing nail	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Pruritus	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Rash	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Rosacea	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Skin irritation	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Surgical and medical procedures									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	5	4	(0.8%)	7	6	(1.3%)	0.641	[0.202,2.201]	0.505
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Knee arthroplasty	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Knee operation	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Mastectomy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tooth extraction	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vascular disorders									
TOTAL	10	10	(2.1%)	11	10	(2.2%)	0.962	[0.413,2.242]	0.929
Arterial occlusive disease	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Hot flush	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Hypertension	7	7	(1.5%)	6	5	(1.1%)	1.347	[0.440,3.914]	0.626
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	2	2	(0.4%)	n.e.	[0.009,3.998]	0.287

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-1.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Peripheral vascular disorder	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	238	133	(42.0%)	244	123	(41.3%)	1.016	[0.843,1.225]	0.865
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	7	6	(2.0%)	0.313	[0.085,1.542]	0.169
Anaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Eosinophilia	1	1	(0.3%)	2	2	(0.7%)	0.470	[0.075,4.244]	0.578
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Thrombocytopenia	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Cardiac disorders									
TOTAL	18	13	(4.1%)	7	6	(2.0%)	2.037	[0.776,4.911]	0.155
Acute myocardial infarction	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Angina pectoris	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Arrhythmia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Arrhythmia supraventricular	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cardiac failure	2	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cardiac failure chronic	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cor pulmonale	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Coronary artery disease	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Myocardial infarction	4	4	(1.3%)	1	1	(0.3%)	3.760	[0.447,17.779]	0.270
Myocarditis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tachycardia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Ventricular tachycardia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	3	3	(1.0%)	0.313	[0.060,2.711]	0.350
Ear pain	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Vertigo	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Endocrine disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Eye disorders									
TOTAL	7	4	(1.3%)	2	2	(0.7%)	1.880	[0.364,7.878]	0.503
Amblyopia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cataract	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cataract cortical	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cataract nuclear	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Diplopia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Keratitis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Visual acuity reduced	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	15	13	(4.1%)	11	8	(2.7%)	1.528	[0.642,3.471]	0.352
Abdominal discomfort	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Abdominal pain lower	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Abdominal pain upper	1	1	(0.3%)	3	3	(1.0%)	0.313	[0.060,2.711]	0.350
Constipation	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Diarrhoea	2	2	(0.6%)	2	2	(0.7%)	0.940	[0.164,5.388]	0.945
Dry mouth	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Dyspepsia	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Dysphagia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Gastrointestinal disorder	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Inguinal hernia	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Nausea	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	5	5	(1.6%)	8	8	(2.7%)	0.588	[0.211,1.757]	0.358
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Chest discomfort	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Chest pain	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oedema peripheral	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Oral administration complication	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Pyrexia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cholelithiasis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Liver disorder	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Infections and infestations									
TOTAL	59	49	(15.5%)	62	50	(16.8%)	0.921	[0.644,1.319]	0.655
Bronchitis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Febrile infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Fungal infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Fungal skin infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Infected bites	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Influenza	2	2	(0.6%)	4	4	(1.3%)	0.470	[0.112,2.431]	0.408
Laryngitis	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Nasopharyngitis	35	29	(9.1%)	33	28	(9.4%)	0.974	[0.596,1.588]	0.913
Onychomycosis	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Otitis media	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Pneumonia	0	0	(0.0%)	4	4	(1.3%)	n.e.	[0.006,1.932]	0.129
Respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Rhinitis	5	5	(1.6%)	4	4	(1.3%)	1.175	[0.334,3.954]	0.826
Sinusitis	1	1	(0.3%)	3	3	(1.0%)	0.313	[0.060,2.711]	0.350
Skin infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Urinary tract infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Viral infection	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	7	6	(1.9%)	12	10	(3.4%)	0.564	[0.222,1.528]	0.272
Anaemia postoperative	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Contusion	2	2	(0.6%)	2	2	(0.7%)	0.940	[0.164,5.388]	0.945
Fall	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Laceration	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Ligament sprain	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Procedural dizziness	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Procedural pain	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Rib fracture	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Investigations									
TOTAL	19	12	(3.8%)	7	7	(2.3%)	1.612	[0.643,3.821]	0.323
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Blood glucose increased	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Blood sodium increased	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Blood urea increased	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Eosinophil count increased	3	3	(0.9%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.341,126.871]	0.212
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	(0.9%)	2	2	(0.7%)	1.410	[0.262,6.620]	0.739
Glycosylated haemoglobin increased	3	3	(0.9%)	1	1	(0.3%)	2.820	[0.326,14.758]	0.419
Hepatic enzyme increased	3	3	(0.9%)	3	3	(1.0%)	0.940	[0.215,4.102]	0.935
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	10	10	(3.2%)	8	8	(2.7%)	1.175	[0.477,2.829]	0.742
Diabetes mellitus	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Gout	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hypercholesterolaemia	4	4	(1.3%)	1	1	(0.3%)	3.760	[0.447,17.779]	0.270
Hyperglycaemia	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Hyperuricaemia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Hypokalaemia	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	9	7	(2.2%)	22	19	(6.4%)	0.346	[0.158,0.827]	0.016
Arthralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Back pain	1	1	(0.3%)	5	5	(1.7%)	0.188	[0.042,1.549]	0.138
Gouty arthritis	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Intervertebral disc protrusion	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	3	3	(1.0%)	n.e.	[0.007,2.589]	0.184
Musculoskeletal pain	2	2	(0.6%)	5	5	(1.7%)	0.376	[0.097,1.890]	0.262
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Osteoarthritis	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Osteoporosis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Pain in extremity	1	1	(0.3%)	2	2	(0.7%)	0.470	[0.075,4.244]	0.578
Rhabdomyolysis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Nervous system disorders									
TOTAL	7	7	(2.2%)	24	13	(4.4%)	0.506	[0.217,1.257]	0.147
Anosmia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cerebral ischaemia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dizziness	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Headache	2	2	(0.6%)	15	5	(1.7%)	0.376	[0.097,1.890]	0.262

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hypoaesthesia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Nerve compression	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Sciatica	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Psychiatric disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	3	3	(1.0%)	0.627	[0.134,3.377]	0.629
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Depression	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Sleep disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal and urinary disorders									
TOTAL	3	3	(0.9%)	6	5	(1.7%)	0.564	[0.158,2.264]	0.449
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Diabetic nephropathy	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Haematuria	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal cyst	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Renal failure	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Strangury	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	2	2	(0.7%)	0.940	[0.164,5.388]	0.945
Benign prostatic hyperplasia	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	45	36	(11.4%)	41	32	(10.7%)	1.058	[0.676,1.649]	0.811
Chronic obstructive pulmonary disease	7	6	(1.9%)	2	2	(0.7%)	2.820	[0.573,10.421]	0.227
Cough	17	15	(4.7%)	9	9	(3.0%)	1.567	[0.695,3.387]	0.290
Dry throat	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Dysphonia	2	2	(0.6%)	2	2	(0.7%)	0.940	[0.164,5.388]	0.945
Dyspnoea	5	5	(1.6%)	13	10	(3.4%)	0.470	[0.178,1.365]	0.173
Dyspnoea exertional	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Epistaxis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Oropharyngeal pain	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Pharyngeal inflammation	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Pleurisy	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Productive cough	2	1	(0.3%)	2	2	(0.7%)	0.470	[0.075,4.244]	0.578
Pulmonary embolism	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Respiratory tract irritation	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Rhinorrhoea	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Sputum increased	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Wheezing	1	1	(0.3%)	2	2	(0.7%)	0.470	[0.075,4.244]	0.578
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	13	10	(3.2%)	6	6	(2.0%)	1.567	[0.578,3.988]	0.396
Alopecia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dermatitis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dermatitis allergic	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dermatitis atopic	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dermatitis contact	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dry skin	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dyshidrosis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Eczema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Erythema	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Ingrowing nail	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Pruritus	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Rash	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Rosacea	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Skin irritation	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Surgical and medical procedures									
TOTAL	3	2	(0.6%)	5	4	(1.3%)	0.470	[0.112,2.431]	0.408
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Knee arthroplasty	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Knee operation	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tooth extraction	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Vascular disorders									
TOTAL	7	7	(2.2%)	6	6	(2.0%)	1.097	[0.384,3.064]	0.878
Hot flush	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Hypertension	5	5	(1.6%)	2	2	(0.7%)	2.350	[0.468,9.147]	0.338
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Peripheral vascular disorder	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	150	75	(47.2%)	169	72	(45.0%)	1.048	[0.827,1.327]	0.698
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Anaemia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Thrombocytosis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cardiac disorders									
TOTAL	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Cardiac failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Tachycardia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	2	2	(1.3%)	3	3	(1.9%)	0.671	[0.144,3.589]	0.687
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Vertigo	2	2	(1.3%)	2	2	(1.3%)	1.006	[0.177,5.729]	0.994
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Hypothyroidism	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Eye disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.6%)	3	3	(1.9%)	0.335	[0.064,2.884]	0.386
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Visual impairment	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	14	13	(8.2%)	12	11	(6.9%)	1.189	[0.555,2.514]	0.666
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Constipation	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Diarrhoea	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Dry mouth	4	4	(2.5%)	5	5	(3.1%)	0.805	[0.242,2.807]	0.756
Dyspepsia	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Gastritis	1	1	(0.6%)	3	2	(1.3%)	0.503	[0.081,4.517]	0.623
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Irritable bowel syndrome	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nausea	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Tooth disorder	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Toothache	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	6	6	(3.8%)	10	10	(6.3%)	0.604	[0.240,1.616]	0.330
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	4	4	(2.5%)	n.e.	[0.006,2.060]	0.141
Chest pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Death	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Fatigue	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Inflammation	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Oedema peripheral	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Pyrexia	2	2	(1.3%)	1	1	(0.6%)	2.013	[0.224,12.546]	0.615
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Drug hypersensitivity	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Infections and infestations									
TOTAL	43	32	(20.1%)	61	42	(26.3%)	0.767	[0.515,1.149]	0.200
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Bronchitis	4	4	(2.5%)	3	3	(1.9%)	1.342	[0.326,5.140]	0.714
Candidiasis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cystitis	2	2	(1.3%)	5	5	(3.1%)	0.403	[0.104,2.007]	0.300
Cystitis bacterial	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Febrile infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	2	2	(1.3%)	n.e.	[0.010,4.159]	0.299
Gastroenteritis viral	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Herpes zoster	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Influenza	2	2	(1.3%)	1	1	(0.6%)	2.013	[0.224,12.546]	0.615
Laryngitis	2	2	(1.3%)	2	2	(1.3%)	1.006	[0.177,5.729]	0.994
Nasopharyngitis	19	13	(8.2%)	28	25	(15.6%)	0.523	[0.286,0.993]	0.047
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oral fungal infection	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Pneumonia	1	1	(0.6%)	4	4	(2.5%)	0.252	[0.054,2.101]	0.243
Respiratory tract infection	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Rhinitis	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Sinusitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Tracheitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Tracheobronchitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(1.3%)	n.e.	[0.010,4.159]	0.299
Urinary tract infection	2	2	(1.3%)	3	3	(1.9%)	0.671	[0.144,3.589]	0.687
Viral rhinitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	6	3	(1.9%)	6	4	(2.5%)	0.755	[0.197,3.110]	0.728
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Chest injury	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Contusion	2	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Rib fracture	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Road traffic accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Investigations									
TOTAL	2	2	(1.3%)	2	2	(1.3%)	1.006	[0.177,5.729]	0.994
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Hepatic enzyme increased	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
White blood cells urine positive	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	2	2	(1.3%)	4	1	(0.6%)	2.013	[0.224,12.546]	0.615
Gout	0	0	(0.0%)	4	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Hypercholesterolaemia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Hyperglycaemia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	15	13	(8.2%)	9	9	(5.6%)	1.454	[0.642, 3.184]	0.381
Arthralgia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Back pain	5	5	(3.1%)	2	2	(1.3%)	2.516	[0.505, 9.714]	0.292
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Intervertebral disc protrusion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Muscle spasms	1	1	(0.6%)	4	4	(2.5%)	0.252	[0.054, 2.101]	0.243
Osteitis condensans	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Osteoarthritis	4	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243, 103.973]	0.296
Osteoporosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014, 8.172]	0.503
Synovitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243, 103.973]	0.296
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124, 73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nervous system disorders									
TOTAL	13	9	(5.7%)	9	7	(4.4%)	1.294	[0.502,3.237]	0.610
Cerebrovascular accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Dizziness	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Dysaesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Dysgeusia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Headache	8	5	(3.1%)	5	4	(2.5%)	1.258	[0.361,4.193]	0.741
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Sciatica	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Tension headache	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Psychiatric disorders									
TOTAL	4	4	(2.5%)	4	3	(1.9%)	1.342	[0.326,5.140]	0.714
Depression	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Restlessness	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Sleep disorder	2	2	(1.3%)	1	1	(0.6%)	2.013	[0.224,12.546]	0.615

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(1.3%)	2	2	(1.3%)	1.006	[0.177,5.729]	0.994
Atonic urinary bladder	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cystitis noninfective	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Pollakiuria	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	27	22	(13.8%)	28	23	(14.4%)	0.963	[0.564,1.645]	0.891
Atelectasis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Bronchial secretion retention	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cough	11	11	(6.9%)	12	11	(6.9%)	1.006	[0.458,2.212]	0.988
Dysphonia	1	1	(0.6%)	2	2	(1.3%)	0.503	[0.081,4.517]	0.623
Dyspnoea	4	4	(2.5%)	9	7	(4.4%)	0.575	[0.192,1.903]	0.389
Epistaxis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Haemothorax	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Oropharyngeal pain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Pulmonary embolism	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Respiratory failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Rhinorrhoea	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	6	5	(3.1%)	n.e.	[0.005,1.641]	0.104
Dry skin	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Eczema	0	0	(0.0%)	3	2	(1.3%)	n.e.	[0.010,4.159]	0.299
Erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Surgical and medical procedures									
TOTAL	2	2	(1.3%)	2	2	(1.3%)	1.006	[0.177,5.729]	0.994

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.1
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Tooth extraction	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Vascular disorders									
TOTAL	3	3	(1.9%)	5	4	(2.5%)	0.755	[0.197,3.110]	0.728
Arterial occlusive disease	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Hypertension	2	2	(1.3%)	4	3	(1.9%)	0.671	[0.144,3.589]	0.687
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	238	126	(46.5%)	236	111	(43.2%)	1.076	[0.891,1.300]	0.448
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	3	2	(0.7%)	7	6	(2.3%)	0.316	[0.086,1.553]	0.172
Anaemia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Eosinophilia	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Thrombocytopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Thrombocytosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cardiac disorders									
TOTAL	7	6	(2.2%)	2	2	(0.8%)	2.845	[0.579,10.498]	0.222
Acute myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Angina pectoris	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Arrhythmia supraventricular	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Myocardial infarction	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Myocarditis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Ventricular tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	4	4	(1.6%)	0.237	[0.050,1.991]	0.220
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Vertigo	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Endocrine disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Eye disorders									
TOTAL	5	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.948	[0.166,5.429]	0.953
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Diplopia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	18	17	(6.3%)	9	8	(3.1%)	2.015	[0.876,4.352]	0.102
Abdominal pain lower	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Constipation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Diarrhoea	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.845	[0.329,14.872]	0.414
Dry mouth	4	4	(1.5%)	2	2	(0.8%)	1.897	[0.367,7.936]	0.495
Dyspepsia	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Gastritis	1	1	(0.4%)	3	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Inguinal hernia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Irritable bowel syndrome	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nausea	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Tooth disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Toothache	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
General disorders and administration site conditions									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	9	9	(3.3%)	8	8	(3.1%)	1.067	[0.427,2.632]	0.900
Chest discomfort	2	2	(0.7%)	3	3	(1.2%)	0.632	[0.135,3.403]	0.636
Chest pain	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Fatigue	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Inflammation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Oedema peripheral	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Oral administration complication	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Pyrexia	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Liver disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Drug hypersensitivity	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Infections and infestations									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	75	58	(21.4%)	74	56	(21.8%)	0.982	[0.711,1.357]	0.912
Bronchitis	4	4	(1.5%)	3	3	(1.2%)	1.264	[0.305,4.878]	0.779
Candidiasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cystitis	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Febrile infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Fungal infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Fungal skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Gastroenteritis viral	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Herpes zoster	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Infected bites	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Influenza	4	4	(1.5%)	2	2	(0.8%)	1.897	[0.367,7.936]	0.495
Laryngitis	3	3	(1.1%)	3	3	(1.2%)	0.948	[0.218,4.132]	0.944
Nasopharyngitis	36	27	(10.0%)	38	32	(12.5%)	0.800	[0.497,1.295]	0.367
Onychomycosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Oral fungal infection	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Otitis media	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Pneumonia	1	1	(0.4%)	5	5	(1.9%)	0.190	[0.043,1.561]	0.140
Respiratory tract infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Rhinitis	5	5	(1.8%)	5	5	(1.9%)	0.948	[0.294,3.054]	0.929
Sinusitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Tracheitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Tracheobronchitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Urinary tract infection	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.845	[0.329,14.872]	0.414
Viral infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Viral rhinitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	10	6	(2.2%)	9	7	(2.7%)	0.813	[0.292,2.317]	0.711
Anaemia postoperative	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Contusion	2	1	(0.4%)	3	3	(1.2%)	0.316	[0.060,2.732]	0.354
Fall	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Ligament sprain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Procedural dizziness	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Rib fracture	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Investigations									
TOTAL	10	5	(1.8%)	7	7	(2.7%)	0.677	[0.235,2.062]	0.513
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Blood glucose increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Gamma-glutamyltransferase increased	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.897	[0.210,11.881]	0.656
Glycosylated haemoglobin increased	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.897	[0.210,11.881]	0.656
Hepatic enzyme increased	2	2	(0.7%)	3	3	(1.2%)	0.632	[0.135,3.403]	0.636
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
White blood cells urine positive	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Metabolism and nutrition disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	6	6	(2.2%)	9	6	(2.3%)	0.948	[0.324,2.775]	0.923
Diabetes mellitus	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Gout	1	1	(0.4%)	4	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Hypercholesterolaemia	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.845	[0.329,14.872]	0.414
Hyperglycaemia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	13	12	(4.4%)	23	21	(8.2%)	0.542	[0.280,1.084]	0.084
Arthralgia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Back pain	3	3	(1.1%)	6	6	(2.3%)	0.474	[0.141,1.852]	0.307
Gouty arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	6	6	(2.3%)	n.e.	[0.004,1.289]	0.074
Musculoskeletal pain	2	2	(0.7%)	3	3	(1.2%)	0.632	[0.135,3.403]	0.636
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Osteitis condensans	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Osteoarthritis	3	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.897	[0.210,11.881]	0.656
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nervous system disorders									
TOTAL	14	12	(4.4%)	13	8	(3.1%)	1.423	[0.593,3.278]	0.445
Anosmia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cerebrovascular accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Headache	7	5	(1.8%)	8	3	(1.2%)	1.581	[0.394,5.631]	0.556

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)
Population: Safety Set
Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hypoaesthesia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Nerve compression	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Sciatica	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Tension headache	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Psychiatric disorders									
TOTAL	4	4	(1.5%)	5	4	(1.6%)	0.948	[0.260,3.464]	0.936
Depression	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.948	[0.166,5.429]	0.953
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Restlessness	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Sleep disorder	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Renal and urinary disorders									
TOTAL	4	4	(1.5%)	2	2	(0.8%)	1.897	[0.367,7.936]	0.495
Atonic urinary bladder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pollakiuria	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Strangury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Benign prostatic hyperplasia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	42	36	(13.3%)	39	31	(12.1%)	1.101	[0.704,1.715]	0.678
Atelectasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Bronchial secretion retention	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Chronic obstructive pulmonary disease	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.897	[0.210,11.881]	0.656
Cough	18	17	(6.3%)	12	11	(4.3%)	1.466	[0.700,2.978]	0.321
Dry throat	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Dysphonia	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dyspnoea	6	6	(2.2%)	14	10	(3.9%)	0.569	[0.224,1.538]	0.279
Dyspnoea exertional	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Oropharyngeal pain	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.345,127.900]	0.210
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pleurisy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Productive cough	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Respiratory tract irritation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Rhinorrhoea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Sleep apnoea syndrome	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Wheezing	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	6	5	(1.9%)	0.569	[0.160,2.280]	0.457
Alopecia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Dermatitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Eczema	0	0	(0.0%)	4	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Ingrowing nail	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Surgical and medical procedures									
TOTAL	4	3	(1.1%)	5	4	(1.6%)	0.711	[0.184,2.951]	0.667
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Knee arthroplasty	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Knee operation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Tooth extraction	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Vascular disorders									
TOTAL	7	7	(2.6%)	8	7	(2.7%)	0.948	[0.350,2.572]	0.917
Arterial occlusive disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Hot flush	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Hypertension	5	5	(1.8%)	4	3	(1.2%)	1.581	[0.394,5.631]	0.556
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Peripheral vascular disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	150	82	(40.0%)	177	84	(41.8%)	0.957	[0.758,1.208]	0.714
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Thrombocytopenia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Cardiac disorders									
TOTAL	13	9	(4.4%)	5	4	(2.0%)	2.206	[0.686,6.248]	0.197
Arrhythmia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac failure	3	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Cor pulmonale	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Coronary artery disease	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Myocardial infarction	3	3	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.357,132.034]	0.202

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tachycardia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Ear pain	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Vertigo	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.490	[0.078,4.412]	0.606
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Hypothyroidism	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Eye disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	3	3	(1.5%)	0.980	[0.226,4.259]	0.979
Cataract	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Keratitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Visual impairment	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	11	9	(4.4%)	14	11	(5.5%)	0.802	[0.351,1.871]	0.622
Abdominal discomfort	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Abdominal pain upper	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Constipation	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Diarrhoea	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Dry mouth	2	2	(1.0%)	4	4	(2.0%)	0.490	[0.118,2.525]	0.438
Dyspepsia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Dysphagia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Gastrointestinal disorder	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nausea	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	2	2	(1.0%)	10	10	(5.0%)	0.196	[0.060,0.915]	0.037
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Fatigue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Oedema peripheral	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Pyrexia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.007,2.695]	0.193
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cholelithiasis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Infections and infestations									
TOTAL	27	23	(11.2%)	49	36	(17.9%)	0.626	[0.390,1.021]	0.061
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Bronchitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Cystitis	2	2	(1.0%)	3	3	(1.5%)	0.654	[0.140,3.509]	0.665
Cystitis bacterial	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Febrile infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Herpes zoster	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Influenza	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.007,2.695]	0.193
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nasopharyngitis	18	15	(7.3%)	23	21	(10.4%)	0.700	[0.379,1.319]	0.276
Onychomycosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.007,2.695]	0.193
Respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Rhinitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Sinusitis	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Urinary tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Viral infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	3	3	(1.5%)	9	7	(3.5%)	0.420	[0.131,1.603]	0.222
Contusion	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Fall	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Laceration	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Ligament sprain	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Procedural dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Rib fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Investigations									
TOTAL	11	9	(4.4%)	2	2	(1.0%)	4.412	[0.938,14.804]	0.062
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Blood sodium increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Blood urea increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Eosinophil count increased	3	3	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.357,132.034]	0.202
Gamma-glutamyltransferase increased	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Glycosylated haemoglobin increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Hepatic enzyme increased	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	6	6	(2.9%)	3	3	(1.5%)	1.961	[0.504, 6.581]	0.361
Gout	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.976]	0.493
Hypercholesterolaemia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237, 101.486]	0.304
Hyperglycaemia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237, 101.486]	0.304
Hyperuricaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121, 71.784]	0.508
Hypokalaemia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103, 9.348]	0.986
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.976]	0.493
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	11	8	(3.9%)	8	7	(3.5%)	1.121	[0.424, 2.910]	0.830
Arthralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.976]	0.493
Back pain	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.941	[0.341, 15.340]	0.394
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121, 71.784]	0.508
Gouty arthritis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121, 71.784]	0.508
Muscle spasms	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103, 9.348]	0.986
Musculoskeletal pain	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009, 4.059]	0.292

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Osteoarthritis	2	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Osteoporosis	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Pain in extremity	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.490	[0.078,4.412]	0.606
Rhabdomyolysis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.357,132.034]	0.202
Breast cancer	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Nervous system disorders									
TOTAL	6	4	(2.0%)	20	12	(6.0%)	0.327	[0.122,1.019]	0.054
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Dizziness	1	1	(0.5%)	3	3	(1.5%)	0.327	[0.063,2.818]	0.372
Dysaesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Dysgeusia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Headache	3	2	(1.0%)	12	6	(3.0%)	0.327	[0.089,1.601]	0.186
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Psychiatric disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Depression	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Sleep disorder	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	6	5	(2.5%)	0.196	[0.044,1.610]	0.150
Cystitis noninfective	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Diabetic nephropathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Haematuria	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Renal cyst	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Reproductive system and breast disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Benign prostatic hyperplasia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	30	22	(10.7%)	30	24	(11.9%)	0.899	[0.526,1.543]	0.703
Chronic obstructive pulmonary disease	5	4	(2.0%)	1	1	(0.5%)	3.922	[0.468,18.478]	0.250
Cough	10	9	(4.4%)	9	9	(4.5%)	0.980	[0.408,2.359]	0.965
Dry throat	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Dysphonia	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Dyspnoea	3	3	(1.5%)	8	7	(3.5%)	0.420	[0.131,1.603]	0.222
Epistaxis	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Oropharyngeal pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Pharyngeal inflammation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Productive cough	2	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Rhinorrhoea	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Sputum increased	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Wheezing	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	10	7	(3.4%)	6	6	(3.0%)	1.144	[0.403,3.176]	0.815
Dermatitis atopic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Dermatitis contact	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Dry skin	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Dyshidrosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Erythema	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.490	[0.078,4.412]	0.606
Pruritus	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.961	[0.218,12.257]	0.633
Rash	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Rosacea	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Skin irritation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.2

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.490	[0.078,4.412]	0.606
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Mastectomy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Vascular disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	3	3	(1.5%)	0.980	[0.226,4.259]	0.979
Hypertension	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Peripheral vascular disorder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	242	120	(44.8%)	226	107	(42.0%)	1.067	[0.877,1.297]	0.518
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	6	5	(2.0%)	0.381	[0.098,1.910]	0.269
Anaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Eosinophilia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Thrombocytopenia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Cardiac disorders									
TOTAL	7	5	(1.9%)	2	2	(0.8%)	2.379	[0.474,9.244]	0.330
Acute myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Angina pectoris	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Cardiac failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cor pulmonale	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Coronary artery disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Myocardial infarction	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100, 9.089]	0.966
Myocarditis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	5	5	(2.0%)	0.381	[0.098, 1.910]	0.269
Ear pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Vertigo	1	1	(0.4%)	3	3	(1.2%)	0.317	[0.061, 2.740]	0.356
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100, 9.089]	0.966
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Hypothyroidism	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Eye disorders									
TOTAL	7	4	(1.5%)	4	4	(1.6%)	0.951	[0.261, 3.475]	0.940
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Cataract	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Keratitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Visual impairment	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	19	17	(6.3%)	10	9	(3.5%)	1.797	[0.811,3.790]	0.154
Abdominal discomfort	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Abdominal pain lower	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Abdominal pain upper	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.476	[0.076,4.291]	0.586
Constipation	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Diarrhoea	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Dry mouth	3	3	(1.1%)	2	2	(0.8%)	1.427	[0.265,6.691]	0.728
Dyspepsia	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.854	[0.330,14.920]	0.412

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Gastritis	0	0	(0.0%)	3	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Gastrointestinal disorder	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Inguinal hernia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Nausea	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.903	[0.211,11.920]	0.654
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	6	6	(2.2%)	11	11	(4.3%)	0.519	[0.209,1.386]	0.199
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Chest discomfort	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Chest pain	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.476	[0.076,4.291]	0.586
Fatigue	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Inflammation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oedema peripheral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Oral administration complication	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Pyrexia	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.476	[0.076,4.291]	0.586
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Liver disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Infections and infestations									
TOTAL	63	47	(17.5%)	81	61	(23.9%)	0.733	[0.524,1.030]	0.074
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Bronchitis	1	1	(0.4%)	2	2	(0.8%)	0.476	[0.076,4.291]	0.586
Cystitis	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.619]	0.186
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Febrile infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Fungal infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Fungal skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Gastroenteritis viral	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Herpes zoster	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Infected bites	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Influenza	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Laryngitis	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Nasopharyngitis	35	27	(10.1%)	45	39	(15.3%)	0.659	[0.420,1.045]	0.077
Onychomycosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Oral fungal infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Otitis media	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pneumonia	1	1	(0.4%)	4	4	(1.6%)	0.238	[0.050,1.997]	0.221
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Rhinitis	5	5	(1.9%)	3	3	(1.2%)	1.586	[0.396,5.649]	0.553
Sinusitis	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Tracheobronchitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.619]	0.186
Urinary tract infection	2	2	(0.7%)	3	3	(1.2%)	0.634	[0.135,3.414]	0.639
Viral infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	8	5	(1.9%)	10	7	(2.7%)	0.680	[0.235,2.069]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Anaemia postoperative	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Contusion	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Fall	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Laceration	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Ligament sprain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Procedural dizziness	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Rib fracture	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Investigations									
TOTAL	15	9	(3.4%)	2	2	(0.8%)	4.282	[0.907,14.411]	0.068
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Blood glucose increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Eosinophil count increased	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.346,128.318]	0.209
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.346,128.318]	0.209
Glycosylated haemoglobin increased	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.854	[0.330,14.920]	0.412
Hepatic enzyme increased	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
White blood cells urine positive	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	6	6	(2.2%)	9	6	(2.4%)	0.951	[0.325,2.784]	0.928
Diabetes mellitus	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gout	0	0	(0.0%)	5	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Hypercholesterolaemia	4	4	(1.5%)	1	1	(0.4%)	3.806	[0.453,17.974]	0.264
Hyperglycaemia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Hypokalaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Musculoskeletal and connective tissue disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	14	12	(4.5%)	13	12	(4.7%)	0.951	[0.443,2.045]	0.899
Arthralgia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Back pain	1	1	(0.4%)	4	4	(1.6%)	0.238	[0.050,1.997]	0.221
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gouty arthritis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Muscle spasms	1	1	(0.4%)	3	3	(1.2%)	0.317	[0.061,2.740]	0.356
Musculoskeletal pain	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Osteoarthritis	3	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Rhabdomyolysis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	4	4	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.463,158.272]	0.149
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Nervous system disorders									
TOTAL	10	9	(3.4%)	11	7	(2.7%)	1.223	[0.470,3.092]	0.698
Anosmia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Dizziness	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Dysgeusia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Headache	4	4	(1.5%)	7	3	(1.2%)	1.269	[0.306,4.894]	0.776
Hypoaesthesia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Nerve compression	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Tension headache	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Psychiatric disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	5	4	(1.6%)	0.714	[0.185,2.961]	0.670
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Depression	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.903	[0.211,11.920]	0.654
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Sleep disorder	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Diabetic nephropathy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Pollakiuria	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	47	38	(14.2%)	34	29	(11.4%)	1.247	[0.793,1.944]	0.343
Atelectasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Bronchial secretion retention	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Chronic obstructive pulmonary disease	6	5	(1.9%)	1	1	(0.4%)	4.757	[0.578,21.050]	0.173
Cough	19	19	(7.1%)	16	16	(6.3%)	1.130	[0.597,2.118]	0.716
Dysphonia	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956
Dyspnoea	6	6	(2.2%)	5	4	(1.6%)	1.427	[0.418,4.517]	0.600
Dyspnoea exertional	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Epistaxis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Oropharyngeal pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009, 3.945]	0.283
Pleurisy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Productive cough	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013, 7.751]	0.481
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Respiratory tract irritation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Rhinorrhoea	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.903	[0.211, 11.920]	0.654
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Sputum increased	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100, 9.089]	0.966
Wheezing	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009, 3.945]	0.283
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	12	9	(3.4%)	8	7	(2.7%)	1.223	[0.470, 3.092]	0.698
Dermatitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Dermatitis atopic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Dermatitis contact	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Dry skin	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100, 9.089]	0.966
Dyshidrosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Eczema	0	0	(0.0%)	3	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.945]	0.283
Erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Ingrowing nail	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Pruritus	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.903	[0.211,11.920]	0.654
Rash	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Rosacea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Skin irritation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Surgical and medical procedures									
TOTAL	4	3	(1.1%)	5	4	(1.6%)	0.714	[0.185,2.961]	0.670
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Knee arthroplasty	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Knee operation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Tooth extraction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Vascular disorders									
TOTAL	8	8	(3.0%)	5	5	(2.0%)	1.522	[0.510,4.240]	0.475
Arterial occlusive disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Hypertension	7	7	(2.6%)	3	3	(1.2%)	2.220	[0.580,7.168]	0.267
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Peripheral vascular disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	136	84	(43.1%)	177	85	(42.7%)	1.009	[0.804,1.265]	0.942
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Anaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Eosinophilia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Thrombocytosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cardiac disorders									
TOTAL	12	9	(4.6%)	5	4	(2.0%)	2.296	[0.714,6.499]	0.173
Arrhythmia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Arrhythmia supraventricular	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cardiac failure	2	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Coronary artery disease	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Myocardial infarction	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tachycardia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Ventricular tachycardia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Vertigo	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Diplopia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	10	9	(4.6%)	12	9	(4.5%)	1.021	[0.424,2.454]	0.964
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Constipation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Diarrhoea	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	1.021	[0.179,5.825]	0.982

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dry mouth	3	3	(1.5%)	4	4	(2.0%)	0.765	[0.199,3.164]	0.743
Gastritis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Irritable bowel syndrome	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tooth disorder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Toothache	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	5	5	(2.6%)	7	7	(3.5%)	0.729	[0.254,2.209]	0.600
Chest discomfort	1	1	(0.5%)	4	4	(2.0%)	0.255	[0.054,2.136]	0.250
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Oedema peripheral	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	2.041	[0.227,12.752]	0.605
Pyrexia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107, 9.726]	0.986
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Cholelithiasis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Drug hypersensitivity	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Infections and infestations									
TOTAL	36	32	(16.4%)	38	29	(14.6%)	1.126	[0.711, 1.777]	0.616
Bronchitis	4	4	(2.1%)	1	1	(0.5%)	4.082	[0.488, 19.224]	0.233
Candidiasis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Cystitis	1	1	(0.5%)	3	3	(1.5%)	0.340	[0.065, 2.931]	0.394
Febrile infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Herpes zoster	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Influenza	2	2	(1.0%)	3	3	(1.5%)	0.680	[0.146,3.650]	0.700
Laryngitis	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Nasopharyngitis	17	14	(7.2%)	16	14	(7.0%)	1.021	[0.506,2.056]	0.955
Onychomycosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Oral fungal infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Pneumonia	0	0	(0.0%)	4	4	(2.0%)	n.e.	[0.006,2.092]	0.143
Respiratory tract infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Rhinitis	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Sinusitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tracheitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Urinary tract infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Viral infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Viral rhinitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	5	4	(2.1%)	8	7	(3.5%)	0.583	[0.193,1.937]	0.404
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Contusion	2	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Laceration	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Ligament sprain	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Procedural dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Rib fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Investigations									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	6	5	(2.6%)	7	7	(3.5%)	0.729	[0.254, 2.209]	0.600
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Blood sodium increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Blood urea increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010, 4.224]	0.304
Hepatic enzyme increased	2	2	(1.0%)	3	3	(1.5%)	0.680	[0.146, 3.650]	0.700
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	6	6	(3.1%)	3	3	(1.5%)	2.041	[0.525, 6.846]	0.329
Diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014, 8.299]	0.508
Gout	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Hypercholesterolaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Hyperglycaemia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247, 105.598]	0.292
Hyperuricaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492
Hypokalaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125, 74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	10	8	(4.1%)	18	16	(8.0%)	0.510	[0.235,1.174]	0.117
Arthralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Back pain	5	5	(2.6%)	3	3	(1.5%)	1.701	[0.426,6.036]	0.485
Gouty arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	4	4	(2.0%)	n.e.	[0.006,2.092]	0.143
Musculoskeletal pain	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.008,2.804]	0.202
Osteitis condensans	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Osteoarthritis	2	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Osteoporosis	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Pain in extremity	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Nervous system disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	8	6	(3.1%)	21	12	(6.0%)	0.510	[0.210,1.341]	0.180
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cerebrovascular accident	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Dizziness	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.008,2.804]	0.202
Headache	4	2	(1.0%)	13	6	(3.0%)	0.340	[0.093,1.665]	0.205
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Sciatica	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292
Psychiatric disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	2	2	(1.0%)	1.531	[0.285,7.154]	0.664
Depression	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Restlessness	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Sleep disorder	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	5	4	(2.0%)	0.510	[0.122,2.627]	0.468

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Atonic urinary bladder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Haematuria	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Strangury	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	22	19	(9.7%)	33	24	(12.1%)	0.808	[0.463,1.424]	0.468
Chronic obstructive pulmonary disease	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Cough	7	6	(3.1%)	4	3	(1.5%)	2.041	[0.525,6.846]	0.329
Dry throat	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Dysphonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dyspnoea	3	3	(1.5%)	17	13	(6.5%)	0.236	[0.083,0.843]	0.025
Dyspnoea exertional	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Epistaxis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Oropharyngeal pain	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292
Pharyngeal inflammation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Productive cough	2	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	2.041	[0.227,12.752]	0.605
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Wheezing	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	3	3	(1.5%)	0.340	[0.065,2.931]	0.394

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.3

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Eczema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Erythema	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Rash	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tooth extraction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Vascular disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	6	5	(2.5%)	0.408	[0.105,2.042]	0.310
Hot flush	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Hypertension	0	0	(0.0%)	3	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Peripheral vascular disorder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	223	114	(41.5%)	219	106	(38.7%)	1.072	[0.873,1.314]	0.509
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	4	3	(1.1%)	5	4	(1.5%)	0.747	[0.194,3.101]	0.719
Anaemia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Eosinophilia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Thrombocytopenia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Thrombocytosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cardiac disorders									
TOTAL	12	9	(3.3%)	2	2	(0.7%)	4.484	[0.950,15.097]	0.059
Arrhythmia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Arrhythmia supraventricular	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cardiac failure	2	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Coronary artery disease	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Myocardial infarction	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Tachycardia	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Ventricular tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	5	5	(1.8%)	0.399	[0.103,2.001]	0.296
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Vertigo	2	2	(0.7%)	3	3	(1.1%)	0.664	[0.142,3.576]	0.680
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Hypothyroidism	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Eye disorders									
TOTAL	6	3	(1.1%)	4	4	(1.5%)	0.747	[0.194,3.101]	0.719
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Keratitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Visual impairment	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	16	14	(5.1%)	11	10	(3.6%)	1.395	[0.633,2.991]	0.420
Abdominal discomfort	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Abdominal pain lower	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Constipation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Diarrhoea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Dry mouth	3	3	(1.1%)	3	3	(1.1%)	0.996	[0.229,4.343]	0.996
Dyspepsia	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.993	[0.221,12.485]	0.622
Gastritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Gastrointestinal disorder	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Irritable bowel syndrome	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nausea	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.993	[0.221,12.485]	0.622
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Tooth disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Toothache	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	7	7	(2.5%)	12	12	(4.4%)	0.581	[0.246,1.455]	0.257
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Chest discomfort	2	2	(0.7%)	2	2	(0.7%)	0.996	[0.174,5.705]	0.997
Chest pain	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Fatigue	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Inflammation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oedema peripheral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Oral administration complication	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Pyrexia	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Cholelithiasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Infections and infestations									
TOTAL	51	40	(14.5%)	65	48	(17.5%)	0.830	[0.568,1.219]	0.346
Bronchitis	2	2	(0.7%)	2	2	(0.7%)	0.996	[0.174,5.705]	0.997
Candidiasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cystitis	1	1	(0.4%)	3	3	(1.1%)	0.332	[0.064,2.870]	0.381
Cystitis bacterial	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Febrile infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Fungal skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Influenza	3	3	(1.1%)	2	2	(0.7%)	1.495	[0.278,7.009]	0.686
Laryngitis	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Nasopharyngitis	27	20	(7.3%)	35	30	(10.9%)	0.664	[0.393,1.143]	0.141
Onychomycosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Oral fungal infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Otitis media	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Pneumonia	0	0	(0.0%)	4	4	(1.5%)	n.e.	[0.006,2.046]	0.139
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Rhinitis	3	3	(1.1%)	3	3	(1.1%)	0.996	[0.229,4.343]	0.996
Sinusitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Skin infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Tracheitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Urinary tract infection	2	2	(0.7%)	3	3	(1.1%)	0.664	[0.142,3.576]	0.680
Viral infection	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Viral rhinitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	8	5	(1.8%)	11	8	(2.9%)	0.623	[0.223,1.860]	0.417
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Contusion	2	1	(0.4%)	3	3	(1.1%)	0.332	[0.064,2.870]	0.381
Fall	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Laceration	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Ligament sprain	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Rib fracture	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Investigations									
TOTAL	15	9	(3.3%)	4	4	(1.5%)	2.242	[0.694,6.377]	0.189
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Blood glucose increased	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Eosinophil count increased	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Glycosylated haemoglobin increased	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Hepatic enzyme increased	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
White blood cells urine positive	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	9	9	(3.3%)	5	5	(1.8%)	1.793	[0.610,4.853]	0.305
Diabetes mellitus	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Gout	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Hypercholesterolaemia	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hyperglycaemia	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Hypokalaemia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	12	10	(3.6%)	16	15	(5.5%)	0.664	[0.314,1.451]	0.314
Arthralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Back pain	3	3	(1.1%)	6	6	(2.2%)	0.498	[0.148,1.946]	0.344
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Musculoskeletal pain	1	1	(0.4%)	3	3	(1.1%)	0.332	[0.064,2.870]	0.381
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Osteoarthritis	3	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Osteoporosis	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Pain in extremity	1	1	(0.4%)	2	2	(0.7%)	0.498	[0.080,4.495]	0.617
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nervous system disorders									
TOTAL	10	8	(2.9%)	17	11	(4.0%)	0.725	[0.308,1.759]	0.491
Anosmia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Dizziness	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Dysaesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Dysgeusia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Headache	4	3	(1.1%)	10	5	(1.8%)	0.598	[0.168,2.397]	0.502
Hypoaesthesia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Nerve compression	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Sciatica	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Psychiatric disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Depression	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Restlessness	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Sleep disorder	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	4	4	(1.5%)	0.498	[0.119,2.574]	0.451
Atonic urinary bladder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cystitis noninfective	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Reproductive system and breast disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	44	32	(11.6%)	34	27	(9.9%)	1.181	[0.729,1.902]	0.504
Atelectasis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Chronic obstructive pulmonary disease	4	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Cough	17	16	(5.8%)	15	14	(5.1%)	1.139	[0.571,2.250]	0.720
Dry throat	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Dysphonia	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Dyspnoea	5	5	(1.8%)	9	8	(2.9%)	0.623	[0.223,1.860]	0.417
Dyspnoea exertional	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Epistaxis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Oropharyngeal pain	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Pharyngeal inflammation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Pleurisy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Productive cough	2	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Rhinorrhoea	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.993	[0.221,12.485]	0.622
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Sputum increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Wheezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	9	8	(2.9%)	0.374	[0.119,1.409]	0.157
Alopecia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Dry skin	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Eczema	0	0	(0.0%)	2	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pruritus	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Rash	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Surgical and medical procedures									
TOTAL	4	3	(1.1%)	4	3	(1.1%)	0.996	[0.229,4.343]	0.996
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Knee arthroplasty	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Knee operation	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Tooth extraction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Vascular disorders									
TOTAL	9	9	(3.3%)	6	6	(2.2%)	1.495	[0.545,3.894]	0.454
Arterial occlusive disease	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Hypertension	7	7	(2.5%)	4	4	(1.5%)	1.744	[0.522,5.280]	0.390

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Peripheral vascular disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	165	94	(46.8%)	194	89	(48.4%)	0.967	[0.784,1.192]	0.751
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.6%)	n.e.	[0.007,2.515]	0.178
Eosinophilia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Cardiac disorders									
TOTAL	8	6	(3.0%)	5	4	(2.2%)	1.373	[0.404,4.327]	0.644
Acute myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Angina pectoris	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Cardiac failure	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cor pulmonale	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Myocarditis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Ear pain	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Vertigo	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Eye disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.831	[0.204,11.439]	0.681
Cataract	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Diplopia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	13	12	(6.0%)	12	9	(4.9%)	1.221	[0.531,2.734]	0.656
Abdominal pain upper	1	1	(0.5%)	2	2	(1.1%)	0.458	[0.073,4.118]	0.560
Constipation	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.221,94.735]	0.325
Diarrhoea	3	3	(1.5%)	2	2	(1.1%)	1.373	[0.256,6.417]	0.763
Dry mouth	3	3	(1.5%)	3	3	(1.6%)	0.915	[0.211,3.975]	0.906
Dyspepsia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dysphagia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Gastritis	1	1	(0.5%)	2	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Inguinal hernia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	4	4	(2.0%)	6	6	(3.3%)	0.610	[0.194,2.074]	0.451
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Chest pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Oedema peripheral	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.831	[0.204,11.439]	0.681
Pyrexia	1	1	(0.5%)	2	2	(1.1%)	0.458	[0.073,4.118]	0.560
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Liver disorder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Drug hypersensitivity	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infections and infestations									
TOTAL	51	41	(20.4%)	58	44	(23.9%)	0.853	[0.588,1.240]	0.406
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Bronchitis	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.746	[0.319,14.317]	0.434
Cystitis	1	1	(0.5%)	3	3	(1.6%)	0.305	[0.059,2.630]	0.335
Febrile infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Fungal infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Gastroenteritis viral	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Herpes zoster	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.221,94.735]	0.325
Infected bites	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Influenza	1	1	(0.5%)	3	3	(1.6%)	0.305	[0.059,2.630]	0.335
Laryngitis	2	2	(1.0%)	2	2	(1.1%)	0.915	[0.160,5.225]	0.921
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Nasopharyngitis	27	22	(10.9%)	26	23	(12.5%)	0.876	[0.510,1.508]	0.634

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Onychomycosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	3	3	(1.6%)	n.e.	[0.007,2.515]	0.178
Oral fungal infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Pneumonia	1	1	(0.5%)	4	4	(2.2%)	0.229	[0.049,1.916]	0.205
Respiratory tract infection	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Rhinitis	3	3	(1.5%)	2	2	(1.1%)	1.373	[0.256,6.417]	0.763
Sinusitis	2	2	(1.0%)	2	2	(1.1%)	0.915	[0.160,5.225]	0.921
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Tracheobronchitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Urinary tract infection	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	5	4	(2.0%)	7	6	(3.3%)	0.610	[0.194,2.074]	0.451
Anaemia postoperative	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Contusion	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.221,94.735]	0.325
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Procedural dizziness	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rib fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Investigations									
TOTAL	6	5	(2.5%)	5	5	(2.7%)	0.915	[0.286,2.935]	0.882
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Blood sodium increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Blood urea increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Eosinophil count increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hepatic enzyme increased	1	1	(0.5%)	3	3	(1.6%)	0.305	[0.059,2.630]	0.335
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	7	4	(2.2%)	0.687	[0.179,2.838]	0.630
Diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Gout	0	0	(0.0%)	4	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Hypercholesterolaemia	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.221,94.735]	0.325
Hyperuricaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Hypokalaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	12	10	(5.0%)	15	13	(7.1%)	0.704	[0.326,1.556]	0.394
Arthralgia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Back pain	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.746	[0.319,14.317]	0.434
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gouty arthritis	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Muscle spasms	1	1	(0.5%)	6	6	(3.3%)	0.153	[0.036,1.233]	0.084
Musculoskeletal pain	1	1	(0.5%)	2	2	(1.1%)	0.458	[0.073,4.118]	0.560

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Osteitis condensans	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Osteoarthritis	2	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rhabdomyolysis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Nervous system disorders									
TOTAL	10	8	(4.0%)	16	9	(4.9%)	0.814	[0.332,2.022]	0.665
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cerebrovascular accident	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dizziness	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Headache	6	4	(2.0%)	10	4	(2.2%)	0.915	[0.252,3.331]	0.894
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.6%)	n.e.	[0.007,2.515]	0.178
Sciatica	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Tension headache	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Psychiatric disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	6	5	(2.7%)	0.549	[0.155,2.193]	0.424
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Depression	2	2	(1.0%)	2	2	(1.1%)	0.915	[0.160,5.225]	0.921
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Sleep disorder	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Renal and urinary disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	4	3	(1.6%)	0.915	[0.211,3.975]	0.906
Diabetic nephropathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Pollakiuria	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Strangury	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	28	26	(12.9%)	35	28	(15.2%)	0.850	[0.522,1.389]	0.520
Bronchial secretion retention	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Chronic obstructive pulmonary disease	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.746	[0.319,14.317]	0.434
Cough	11	10	(5.0%)	6	6	(3.3%)	1.526	[0.568,3.854]	0.423
Dry throat	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Dysphonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.6%)	n.e.	[0.007,2.515]	0.178
Dyspnoea	4	4	(2.0%)	13	9	(4.9%)	0.407	[0.144,1.308]	0.138
Dyspnoea exertional	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Epistaxis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Oropharyngeal pain	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Productive cough	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.831	[0.204,11.439]	0.681
Respiratory tract irritation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Sleep apnoea syndrome	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Sputum increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Wheezing	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	10	7	(3.5%)	3	3	(1.6%)	2.136	[0.560,6.868]	0.292
Dermatitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dermatitis atopic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dermatitis contact	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dry skin	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Dyshidrosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Eczema	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Erythema	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Ingrowing nail	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Pruritus	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Rash	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rosacea	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Skin irritation	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.5%)	3	3	(1.6%)	0.305	[0.059,2.630]	0.335
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Tooth extraction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Vascular disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	5	4	(2.2%)	0.229	[0.049,1.916]	0.205
Hot flush	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Hypertension	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.4

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Peripheral vascular disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	150	75	(44.6%)	158	74	(41.8%)	1.068	[0.839,1.358]	0.595
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	2	(1.2%)	5	4	(2.3%)	0.527	[0.127,2.707]	0.493
Anaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Eosinophilia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Leukopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Lymphopenia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Thrombocytopenia	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Cardiac disorders									
TOTAL	2	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Atrial fibrillation	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Coronary artery disease	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Myocardial infarction	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	4	4	(2.3%)	0.263	[0.056,2.202]	0.264
Eustachian tube dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Sudden hearing loss	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Vertigo	1	1	(0.6%)	2	2	(1.1%)	0.527	[0.084,4.732]	0.655
Endocrine disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Goitre	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Hypothyroidism	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Eye disorders									
TOTAL	6	3	(1.8%)	4	4	(2.3%)	0.790	[0.206,3.260]	0.777
Amblyopia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Cataract cortical	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Cataract nuclear	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Dry eye	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Keratitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Scintillating scotoma	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Vision blurred	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Visual acuity reduced	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Visual impairment	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	9	8	(4.8%)	6	6	(3.4%)	1.405	[0.507,3.742]	0.530
Abdominal discomfort	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Abdominal pain lower	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Diarrhoea	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Dry mouth	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Dyspepsia	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
Gastritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Gastrointestinal disorder	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Nausea	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	6	6	(3.6%)	9	9	(5.1%)	0.702	[0.272,1.911]	0.510
Adverse drug reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Chest discomfort	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Chest pain	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Fatigue	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Inflammation	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Malaise	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Oedema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Oedema peripheral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Oral administration complication	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Pyrexia	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Sense of oppression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Hepatic steatosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infections and infestations									
TOTAL	33	25	(14.9%)	53	39	(22.0%)	0.675	[0.433,1.068]	0.094
Bronchitis	1	1	(0.6%)	2	2	(1.1%)	0.527	[0.084,4.732]	0.655
Cystitis	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.010,4.356]	0.314
Cystitis viral	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Febrile infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Fungal skin infection	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Influenza	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Laryngitis	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Nasopharyngitis	18	13	(7.7%)	29	25	(14.1%)	0.548	[0.298,1.042]	0.067
Oral fungal infection	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Otitis media	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.7%)	n.e.	[0.008,2.892]	0.209
Respiratory tract infection viral	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Rhinitis	3	3	(1.8%)	3	3	(1.7%)	1.054	[0.243,4.566]	0.945

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Sinusitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Skin infection	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Tooth infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.010,4.356]	0.314
Urinary tract infection	2	2	(1.2%)	3	3	(1.7%)	0.702	[0.151,3.762]	0.729
Viral infection	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Viral upper respiratory tract infection	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Vulvovaginal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	4	2	(1.2%)	8	5	(2.8%)	0.421	[0.109,2.104]	0.329
Chest injury	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Contusion	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.010,4.356]	0.314
Fall	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.010,4.356]	0.314
Laceration	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Ligament sprain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Rib fracture	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Road traffic accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	2	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Investigations									
TOTAL	14	8	(4.8%)	2	2	(1.1%)	4.214	[0.888,14.442]	0.073
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Aspartate aminotransferase increased	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Blood glucose increased	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Blood pressure increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Eosinophil count increased	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	(1.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.384,141.687]	0.185
Glycosylated haemoglobin increased	3	3	(1.8%)	1	1	(0.6%)	3.161	[0.367,16.451]	0.354
Hepatic enzyme increased	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
White blood cells urine positive	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	5	5	(3.0%)	4	4	(2.3%)	1.317	[0.377,4.395]	0.687
Diabetes mellitus	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Gout	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hypercholesterolaemia	3	3	(1.8%)	1	1	(0.6%)	3.161	[0.367,16.451]	0.354
Hyperglycaemia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Type 2 diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	8	7	(4.2%)	8	8	(4.5%)	0.922	[0.356,2.425]	0.881
Back pain	1	1	(0.6%)	4	4	(2.3%)	0.263	[0.056,2.202]	0.264
Intervertebral disc protrusion	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Musculoskeletal pain	1	1	(0.6%)	2	2	(1.1%)	0.527	[0.084,4.732]	0.655
Myosclerosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Osteoarthritis	3	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Synovitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.384,141.687]	0.185
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nervous system disorders									
TOTAL	6	5	(3.0%)	10	6	(3.4%)	0.878	[0.292,2.720]	0.840
Anosmia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Dizziness	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Dysgeusia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Headache	1	1	(0.6%)	7	3	(1.7%)	0.351	[0.067,3.022]	0.412
Hypoaesthesia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nerve compression	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Paraesthesia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Tremor	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Psychiatric disorders									
TOTAL	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
Depression	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Sleep disorder	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	33	25	(14.9%)	24	19	(10.7%)	1.386	[0.794,2.389]	0.254
Atelectasis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Chronic obstructive pulmonary disease	4	3	(1.8%)	1	1	(0.6%)	3.161	[0.367,16.451]	0.354
Cough	13	13	(7.7%)	11	11	(6.2%)	1.245	[0.580,2.638]	0.583
Dysphonia	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
Dyspnoea	5	5	(3.0%)	4	3	(1.7%)	1.756	[0.441,6.218]	0.455
Dyspnoea exertional	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Epistaxis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Haemothorax	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nasal congestion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Nasal dryness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Oropharyngeal pain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Pharyngeal erythema	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.010,4.356]	0.314
Pleurisy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Respiratory failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Rhinorrhoea	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
Sputum increased	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Wheezing	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	3	3	(1.8%)	7	6	(3.4%)	0.527	[0.157,2.045]	0.386
Dermatitis allergic	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Dry skin	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Eczema	0	0	(0.0%)	2	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Precancerous skin lesion	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Pruritus	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Rash	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Urticaria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Surgical and medical procedures									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	4	3	(1.8%)	4	3	(1.7%)	1.054	[0.243,4.566]	0.945
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Knee arthroplasty	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Knee operation	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Polypectomy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Tooth extraction	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Vascular disorders									
TOTAL	8	8	(4.8%)	4	4	(2.3%)	2.107	[0.647,6.117]	0.230
Arterial occlusive disease	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Hypertension	7	7	(4.2%)	3	3	(1.7%)	2.458	[0.646,7.888]	0.202
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	63	35	(36.5%)	55	30	(31.9%)	1.142	[0.770,1.687]	0.513
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	2	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Anaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Thrombocytosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cardiac disorders									
TOTAL	9	7	(7.3%)	1	1	(1.1%)	6.854	[0.868,27.617]	0.072
Arrhythmia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Arrhythmia supraventricular	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Cardiac failure	2	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Coronary artery disease	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Tachycardia	2	2	(2.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.238,100.643]	0.303
Ventricular tachycardia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Vertigo	1	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	7	6	(6.3%)	5	4	(4.3%)	1.469	[0.440,4.548]	0.561
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Constipation	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Dry mouth	3	3	(3.1%)	2	2	(2.1%)	1.469	[0.277,6.777]	0.699
Irritable bowel syndrome	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Swollen tongue	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Tongue disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Tooth disorder	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Toothache	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(1.0%)	3	3	(3.2%)	0.326	[0.063,2.782]	0.368
Chest discomfort	1	1	(1.0%)	2	2	(2.1%)	0.490	[0.079,4.360]	0.603
Feeling cold	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Hepatobiliary disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cholelithiasis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Infections and infestations									
TOTAL	15	13	(13.5%)	10	8	(8.5%)	1.591	[0.692,3.496]	0.285
Bronchitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Candidiasis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Furuncle	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Influenza	2	2	(2.1%)	1	1	(1.1%)	1.958	[0.220,12.111]	0.632
Nasopharyngitis	7	6	(6.3%)	6	5	(5.3%)	1.175	[0.385,3.475]	0.795
Onychomycosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Tracheitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Viral infection	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Viral rhinitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Injury, poisoning and procedural complications									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	4	3	(3.1%)	3	3	(3.2%)	0.979	[0.229,4.192]	0.977
Cervical vertebral fracture	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Contusion	2	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Laceration	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Ligament sprain	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Investigations									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(2.1%)	0.490	[0.079,4.360]	0.603
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Hepatic enzyme increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Weight increased	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	4	4	(4.2%)	1	1	(1.1%)	3.917	[0.473,18.240]	0.247
Gout	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Hyperglycaemia	2	2	(2.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.238,100.643]	0.303
Hypokalaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Obesity	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	4	3	(3.1%)	8	7	(7.4%)	0.420	[0.133,1.574]	0.215
Arthralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Back pain	2	2	(2.1%)	2	2	(2.1%)	0.979	[0.174,5.523]	0.981
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Musculoskeletal pain	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Osteoporosis	1	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Pain in extremity	1	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Tenosynovitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Nervous system disorders									
TOTAL	2	2	(2.1%)	6	4	(4.3%)	0.490	[0.119,2.487]	0.432
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Headache	1	1	(1.0%)	3	2	(2.1%)	0.490	[0.079,4.360]	0.603
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Sciatica	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Restlessness	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(2.1%)	0.490	[0.079,4.360]	0.603
Atonic urinary bladder	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Crystalluria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.1%)	0.979	[0.104,9.248]	0.985
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Erectile dysfunction	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	8	6	(6.3%)	9	7	(7.4%)	0.839	[0.309,2.333]	0.751
Cough	2	2	(2.1%)	3	2	(2.1%)	0.979	[0.174,5.523]	0.981
Dry throat	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	5	5	(5.3%)	n.e.	[0.005,1.588]	0.100
Oropharyngeal pain	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Pharyngeal inflammation	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Productive cough	2	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Sleep apnoea syndrome	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Throat irritation	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Erythema	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Vascular disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(2.1%)	0.490	[0.079,4.360]	0.603
Hypertension	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Peripheral vascular disorder	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	92	45	(45.0%)	68	33	(42.3%)	1.064	[0.759,1.482]	0.729
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Eosinophilia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Cardiac disorders									
TOTAL	5	4	(4.0%)	1	1	(1.3%)	3.120	[0.378,14.522]	0.360
Acute myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Angina pectoris	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cardiac failure	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cor pulmonale	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Myocardial infarction	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Myocarditis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829
Ear pain	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Vertigo	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Eye disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cataract	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	10	9	(9.0%)	4	3	(3.8%)	2.340	[0.645,6.965]	0.216
Abdominal pain upper	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829
Constipation	2	2	(2.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.190,80.187]	0.377
Diarrhoea	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Dry mouth	3	3	(3.0%)	1	1	(1.3%)	2.340	[0.275,12.062]	0.534
Dyspepsia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Gastritis	0	0	(0.0%)	2	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Gastrooesophageal reflux disease	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Inguinal hernia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(2.6%)	n.e.	[0.008,3.207]	0.229
Chest pain	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Pyrexia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Liver disorder	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Infections and infestations									
TOTAL	30	22	(22.0%)	28	22	(28.2%)	0.780	[0.472,1.293]	0.337
Bacteriuria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Fungal infection	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Gastroenteritis viral	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Gingivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Herpes zoster	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Infected bites	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Influenza	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Laryngitis	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829
Nasopharyngitis	17	14	(14.0%)	16	14	(17.9%)	0.780	[0.402,1.519]	0.467
Onychomycosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	2	2	(2.6%)	n.e.	[0.008,3.207]	0.229

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oropharyngeal candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Pneumonia	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083, 7.365]	0.829
Rhinitis	2	2	(2.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.190, 80.187]	0.377
Sinusitis	2	2	(2.0%)	1	1	(1.3%)	1.560	[0.176, 9.644]	0.796
Tooth abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Tracheobronchitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Vulval abscess	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	4	3	(3.0%)	2	2	(2.6%)	1.170	[0.222, 5.394]	0.913
Anaemia postoperative	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Contusion	2	2	(2.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.190, 80.187]	0.377
Procedural dizziness	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Procedural pain	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Vaccination complication	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Investigations									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Eosinophil count increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	5	2	(2.6%)	0.390	[0.063, 3.472]	0.458
Gout	0	0	(0.0%)	4	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Hypercholesterolaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Hypokalaemia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	6	5	(5.0%)	5	4	(5.1%)	0.975	[0.285, 3.203]	0.940
Arthralgia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Cervical spinal stenosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Gouty arthritis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Muscle spasms	1	1	(1.0%)	3	3	(3.8%)	0.260	[0.051, 2.215]	0.256
Musculoskeletal pain	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Rhabdomyolysis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Nervous system disorders									
TOTAL	4	4	(4.0%)	1	1	(1.3%)	3.120	[0.378,14.522]	0.360
Headache	3	3	(3.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.287,104.302]	0.259
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Tension headache	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	4	3	(3.8%)	0.260	[0.051,2.215]	0.256
Aversion	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Depression	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829
Insomnia	0	0	(0.0%)	2	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	1	1	(1.3%)	1.560	[0.176,9.644]	0.796

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Diabetic nephropathy	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Nocturia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Pollakiuria	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Benign prostatic hyperplasia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	14	13	(13.0%)	10	10	(12.8%)	1.014	[0.474,2.127]	0.991
Bronchial secretion retention	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Chronic obstructive pulmonary disease	2	2	(2.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.190,80.187]	0.377
Cough	6	6	(6.0%)	5	5	(6.4%)	0.936	[0.308,2.763]	0.886
Dysphonia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Dyspnoea	1	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Nasal turbinate abnormality	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Productive cough	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory tract irritation	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Sleep apnoea syndrome	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Sputum increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Wheezing	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	9	6	(6.0%)	1	1	(1.3%)	4.680	[0.588,19.491]	0.172
Dermatitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Dermatitis atopic	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Dermatitis contact	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Dry skin	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Dyshidrosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Eczema	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Ingrowing nail	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Pruritus	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Rosacea	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Skin irritation	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Surgical and medical procedures									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Nasal operation	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Peripheral vascular disorder	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	73	49	(49.5%)	122	55	(52.4%)	0.945	[0.723,1.236]	0.683
Blood and lymphatic system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Eosinophilia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Leukocytosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Cardiac disorders									
TOTAL	3	2	(2.0%)	4	3	(2.9%)	0.707	[0.153,3.750]	0.733
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Cardiac failure chronic	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Congestive cardiomyopathy	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Ventricular extrasystoles	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Conjunctivitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Diplopia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	3	3	(3.0%)	7	5	(4.8%)	0.636	[0.182,2.505]	0.557
Abdominal pain upper	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Diarrhoea	2	2	(2.0%)	2	2	(1.9%)	1.061	[0.188,5.990]	0.947
Dry mouth	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Gastritis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	4	4	(4.0%)	4	4	(3.8%)	1.061	[0.296,3.804]	0.928
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Death	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Oedema peripheral	2	2	(2.0%)	1	1	(1.0%)	2.121	[0.238,13.131]	0.578
Pyrexia	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Drug hypersensitivity	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Infections and infestations									
TOTAL	21	19	(19.2%)	28	21	(20.0%)	0.960	[0.556,1.664]	0.889
Bronchitis	3	3	(3.0%)	1	1	(1.0%)	3.182	[0.373,16.426]	0.348
Cystitis	1	1	(1.0%)	2	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Febrile infection	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Herpes zoster	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Influenza	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Laryngitis	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Lower respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Nasopharyngitis	10	8	(8.1%)	10	9	(8.6%)	0.943	[0.392,2.296]	0.907

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oral candidiasis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Oral fungal infection	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(2.9%)	n.e.	[0.008,2.895]	0.210
Respiratory tract infection	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Rhinitis	1	1	(1.0%)	2	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Sinusitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Tonsillitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Upper respiratory tract infection	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Urinary tract infection	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(1.0%)	5	4	(3.8%)	0.265	[0.057,2.198]	0.265
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Post-traumatic pain	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Procedural dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Rib fracture	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Upper limb fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Investigations									
TOTAL	5	4	(4.0%)	5	5	(4.8%)	0.848	[0.257,2.925]	0.819
Blood glucose increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Blood sodium increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Blood urea increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
C-reactive protein increased	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Electrocardiogram QT prolonged	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Hepatic enzyme increased	1	1	(1.0%)	3	3	(2.9%)	0.354	[0.068,3.017]	0.414
Metabolism and nutrition disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	2	2	(1.9%)	1.061	[0.188,5.990]	0.947
Diabetes mellitus	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Hypercholesterolaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Hyperuricaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Iron deficiency	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	6	5	(5.1%)	10	9	(8.6%)	0.589	[0.223,1.692]	0.345
Back pain	3	3	(3.0%)	1	1	(1.0%)	3.182	[0.373,16.426]	0.348
Gouty arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Muscle spasms	0	0	(0.0%)	3	3	(2.9%)	n.e.	[0.008,2.895]	0.210
Musculoskeletal pain	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Osteitis condensans	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Osteoarthritis	2	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Pain in extremity	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Nervous system disorders									
TOTAL	6	4	(4.0%)	15	8	(7.6%)	0.530	[0.185,1.702]	0.308
Cerebral ischaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Cerebrovascular accident	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Dizziness	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Headache	3	1	(1.0%)	10	4	(3.8%)	0.265	[0.057,2.198]	0.265

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hyposmia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Intercostal neuralgia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Sciatica	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Psychiatric disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	2	2	(1.9%)	1.061	[0.188,5.990]	0.947
Depression	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Sleep disorder	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	3	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Micturition urgency	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Renal cyst	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Strangury	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Reproductive system and breast disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Benign prostatic hyperplasia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	14	13	(13.1%)	24	17	(16.2%)	0.811	[0.425,1.575]	0.548
Chronic obstructive pulmonary disease	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Cough	5	4	(4.0%)	1	1	(1.0%)	4.242	[0.512,19.779]	0.215
Dry throat	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Dysphonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Dyspnoea	3	3	(3.0%)	12	8	(7.6%)	0.398	[0.130,1.470]	0.181
Dyspnoea exertional	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Epistaxis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Increased upper airway secretion	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Increased viscosity of bronchial secretion	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Oropharyngeal pain	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Productive cough	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Pulmonary embolism	2	2	(2.0%)	1	1	(1.0%)	2.121	[0.238,13.131]	0.578
Sneezing	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-2.5

Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Wheezing	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Eczema	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Erythema	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Rash	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Cataract operation	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Tooth extraction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Vascular disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	4	3	(2.9%)	0.354	[0.068,3.017]	0.414
Hot flush	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Hypertension	0	0	(0.0%)	2	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Hypotension	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Thrombosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.11-3
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with AEs	208 (43.70)	195 (42.58)	1.05 [0.81; 1.36]	0.730

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.11-4
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in SAF	N=271	N=257		
Number of patients with AEs	126 (46.49)	111 (43.19)	1.14 [0.81; 1.61]	0.446
≥ 65				
Number of patients in SAF	N=205	N=201		
Number of patients with AEs	82 (40.00)	84 (41.79)	0.93 [0.62; 1.38]	0.714
Test of interaction				0.437
Gender:				
male				
Number of patients in SAF	N=317	N=298		
Number of patients with AEs	133 (41.96)	123 (41.28)	1.03 [0.75; 1.42]	0.864
female				
Number of patients in SAF	N=159	N=160		
Number of patients with AEs	75 (47.17)	72 (45.00)	1.09 [0.70; 1.70]	0.698
Test of interaction				0.831
GOLD stage at study start:				
≤ II				
Number of patients in SAF	N=268	N=255		
Number of patients with AEs	120 (44.78)	107 (41.96)	1.12 [0.79; 1.59]	0.516
≥ III				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.11-4
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=195	N=199		
Number of patients with AEs	84 (43.08)	85 (42.71)	1.01 [0.68; 1.51]	0.942
Test of interaction				0.711
Use of ICS:				
No				
Number of patients in SAF	N=275	N=274		
Number of patients with AEs	114 (41.45)	106 (38.69)	1.12 [0.80; 1.58]	0.508
Yes				
Number of patients in SAF	N=201	N=184		
Number of patients with AEs	94 (46.77)	89 (48.37)	0.94 [0.63; 1.40]	0.753
Test of interaction				0.504
GOLD stage at study start * use of ICS:				
≤II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=100	N=78		
Number of patients with AEs	45 (45.00)	33 (42.31)	1.12 [0.61; 2.04]	0.720
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=168	N=177		
Number of patients with AEs	75 (44.64)	74 (41.81)	1.12 [0.73; 1.72]	0.596
≥III				
ICS-use: Yes				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval
n.c.: not calculated

Post-text table 2.11-4
Number (%) of patients with AEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=99	N=105		
Number of patients with AEs	49 (49.49)	55 (52.38)	0.89 [0.51; 1.55]	0.681
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=96	N=94		
Number of patients with AEs	35 (36.46)	30 (31.91)	1.22 [0.67; 2.24]	0.510
Test of interaction				0.878

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval
n.c.: not calculated

Post-text table 2.12-1.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	41	30	(6.3%)	35	24	(5.2%)	1.203	[0.715,2.007]	0.493
Cardiac disorders									
TOTAL	10	8	(1.7%)	5	4	(0.9%)	1.924	[0.584,5.657]	0.302
Acute myocardial infarction	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cardiac failure chronic	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cor pulmonale	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Myocardial infarction	3	3	(0.6%)	1	1	(0.2%)	2.887	[0.333,15.138]	0.406
Myocarditis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Tachycardia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eye disorders									
TOTAL	4	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Amblyopia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cataract cortical	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-1.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cataract nuclear	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Visual acuity reduced	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	2	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Inguinal hernia	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Death	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Drug hypersensitivity	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-1.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	5	5	(1.1%)	n.e.	[0.005,1.577]	0.099
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Pneumonia	0	0	(0.0%)	4	4	(0.9%)	n.e.	[0.006,1.980]	0.133
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	6	4	(0.8%)	3	3	(0.7%)	1.283	[0.308,4.972]	0.764
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Chest injury	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Contusion	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Rib fracture	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Road traffic accident	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	6	6	(1.3%)	2	1	(0.2%)	5.773	[0.710,24.498]	0.114
Back pain	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-1.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Rhabdomyolysis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Synovitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(0.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.468,160.396]	0.147
Breast cancer	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nervous system disorders									
TOTAL	2	2	(0.4%)	3	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cerebral ischaemia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cerebrovascular accident	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-1.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Renal failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	4	3	(0.6%)	5	4	(0.9%)	0.722	[0.186,3.008]	0.683
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	3	3	(0.7%)	n.e.	[0.007,2.654]	0.189
Haemothorax	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Pulmonary embolism	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Respiratory failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.2%)	3	2	(0.4%)	0.481	[0.077,4.353]	0.594
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-1.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Mastectomy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	22	16	(5.0%)	26	16	(5.4%)	0.940	[0.484,1.826]	0.855
Cardiac disorders									
TOTAL	9	7	(2.2%)	5	4	(1.3%)	1.645	[0.492,4.988]	0.447
Acute myocardial infarction	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cardiac failure chronic	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cor pulmonale	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Myocardial infarction	3	3	(0.9%)	1	1	(0.3%)	2.820	[0.326,14.758]	0.419
Myocarditis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Tachycardia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Eye disorders									
TOTAL	4	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Amblyopia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Cataract cortical	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cataract nuclear	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Visual acuity reduced	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Inguinal hernia	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.3%)	2	2	(0.7%)	0.470	[0.075,4.244]	0.578

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Rib fracture	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	2	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Intervertebral disc protrusion	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Rhabdomyolysis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Nervous system disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	2	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cerebral ischaemia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal failure	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	4	3	(1.0%)	0.313	[0.060,2.711]	0.350
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	3	3	(1.0%)	n.e.	[0.007,2.589]	0.184
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Pulmonary embolism	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Surgical and medical procedures									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	19	14	(8.8%)	9	8	(5.0%)	1.761	[0.758,3.889]	0.195
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cardiac failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Eye disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Death	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Drug hypersensitivity	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.9%)	n.e.	[0.007,2.761]	0.198
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.3%)	n.e.	[0.010,4.159]	0.299
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	5	3	(1.9%)	1	1	(0.6%)	3.019	[0.351,15.700]	0.379
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Chest injury	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Contusion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Rib fracture	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Road traffic accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	4	4	(2.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.492,166.832]	0.138
Back pain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Intervertebral disc protrusion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Synovitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nervous system disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Cerebrovascular accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	3	2	(1.3%)	1	1	(0.6%)	2.013	[0.224,12.546]	0.615
Haemothorax	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Pulmonary embolism	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Respiratory failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Surgical and medical procedures									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.1
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set
Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.2

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	24	15	(5.5%)	18	13	(5.1%)	1.094	[0.536,2.214]	0.814
Cardiac disorders									
TOTAL	3	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.948	[0.166,5.429]	0.953
Acute myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Myocardial infarction	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Myocarditis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Eye disorders									
TOTAL	4	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Inguinal hernia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.2

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Drug hypersensitivity	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	6	4	(1.5%)	1	1	(0.4%)	3.793	[0.452,17.915]	0.265
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Contusion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Rib fracture	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Musculoskeletal and connective tissue disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.2

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	4	4	(1.5%)	2	1	(0.4%)	3.793	[0.452,17.915]	0.265
Back pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nervous system disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Cerebrovascular accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.2

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(0.4%)	3	2	(0.8%)	0.474	[0.076,4.277]	0.584
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Surgical and medical procedures									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	2	(0.8%)	n.e.	[0.009,3.932]	0.282
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Vascular disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.2

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.2

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	17	15	(7.3%)	17	11	(5.5%)	1.337	[0.632,2.763]	0.459
Cardiac disorders									
TOTAL	7	6	(2.9%)	3	2	(1.0%)	2.941	[0.601,10.821]	0.205
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac failure	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Cor pulmonale	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Myocardial infarction	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Tachycardia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
General disorders and administration site conditions									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.2

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103, 9.348]	0.986
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.976]	0.493
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121, 71.784]	0.508
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.976]	0.493
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.976]	0.493
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.976]	0.493
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.976]	0.493
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009, 4.059]	0.292
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009, 4.059]	0.292
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009, 4.059]	0.292
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.976]	0.493
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.976]	0.493

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.2

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	AE n	QVA149 (N=205)		AE n	Tiotropium plus Formoterol (N=201)		Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
		Patient n	Patient %		Patient n	Patient %			
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Rhabdomyolysis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.357,132.034]	0.202
Breast cancer	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Nervous system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.2

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	2	2	(1.0%)	0.980	[0.172,5.599]	0.982
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.237,101.486]	0.304
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Mastectomy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.3

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	25	16	(6.0%)	15	11	(4.3%)	1.384	[0.656,2.842]	0.405
Cardiac disorders									
TOTAL	4	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.854	[0.330,14.920]	0.412
Acute myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cardiac failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cor pulmonale	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Myocardial infarction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Myocarditis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Eye disorders									
TOTAL	4	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.3

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Inguinal hernia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	3	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.951	[0.100,9.089]	0.966
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Rib fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.3

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	6	6	(2.2%)	2	1	(0.4%)	5.709	[0.704,24.138]	0.116
Back pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Rhabdomyolysis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.463,158.272]	0.149
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.3

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.4%)	3	2	(0.8%)	0.476	[0.076,4.291]	0.586
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.3

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≤ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.751]	0.481

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.3

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	14	13	(6.7%)	20	13	(6.5%)	1.021	[0.493,2.114]	0.957
Cardiac disorders									
TOTAL	5	4	(2.1%)	4	3	(1.5%)	1.361	[0.329,5.230]	0.700
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Myocardial infarction	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.247,105.598]	0.292
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Tachycardia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.3

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Drug hypersensitivity	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	4	4	(2.0%)	n.e.	[0.006,2.092]	0.143
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.008,2.804]	0.202
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	3	3	(1.5%)	2	2	(1.0%)	1.531	[0.285,7.154]	0.664
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Contusion	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.3

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III)

Population: Safety Set
GOLD stage at study start: ≥ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Rib fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Nervous system disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	2	1	(0.5%)	2.041	[0.227,12.752]	0.605
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cerebrovascular accident	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	5	4	(2.0%)	0.510	[0.122,2.627]	0.468
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	3	3	(1.5%)	n.e.	[0.008,2.804]	0.202
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	2.041	[0.227,12.752]	0.605

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.4
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	23	14	(5.1%)	17	12	(4.4%)	1.162	[0.553,2.417]	0.701
Cardiac disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Myocardial infarction	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Eye disorders									
TOTAL	4	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Amblyopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cataract cortical	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cataract nuclear	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Visual acuity reduced	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
General disorders and administration site conditions									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.4
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	5	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Chest injury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Contusion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Rib fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Road traffic accident	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.4
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	4	4	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.485,165.761]	0.141
Back pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Intervertebral disc protrusion	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.240,103.292]	0.299
Synovitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	2	(0.7%)	n.e.	[0.010,4.132]	0.297
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Renal and urinary disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.4
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Haemothorax	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Respiratory failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.4%)	3	2	(0.7%)	0.498	[0.080,4.495]	0.617
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.4
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	18	16	(8.0%)	18	12	(6.5%)	1.221	[0.596,2.452]	0.600
Cardiac disorders									
TOTAL	7	5	(2.5%)	4	3	(1.6%)	1.526	[0.382,5.414]	0.590
Acute myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Cardiac failure	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cardiac failure chronic	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Congestive cardiomyopathy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cor pulmonale	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Myocarditis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Inguinal hernia	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.4

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Death	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Drug hypersensitivity	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.6%)	n.e.	[0.007,2.515]	0.178
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009,3.789]	0.272
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.1%)	0.458	[0.073,4.118]	0.560
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rib fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.4
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	2	1	(0.5%)	1.831	[0.204,11.439]	0.681
Cervical spinal stenosis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rhabdomyolysis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Nervous system disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.221,94.735]	0.325
Cerebral ischaemia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cerebrovascular accident	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.4

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	4	3	(1.6%)	0.610	[0.131, 3.274]	0.605
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	2	2	(1.1%)	n.e.	[0.009, 3.789]	0.272
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013, 7.446]	0.467
Pulmonary embolism	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.831	[0.204, 11.439]	0.681

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	17	9	(5.4%)	11	9	(5.1%)	1.054	[0.439,2.525]	0.907
Eye disorders									
TOTAL	4	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Amblyopia	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Cataract cortical	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Cataract nuclear	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Diplopia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Visual acuity reduced	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Intestinal polyp	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Cardiac death	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Immune system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Anaphylactic reaction	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	3	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.054	[0.111,10.028]	0.964
Chest injury	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Rib fracture	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Road traffic accident	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Spinal fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	4	4	(2.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.514,174.755]	0.130
Back pain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Intervertebral disc protrusion	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Synovitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.384,141.687]	0.185
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Nystagmus	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Haemothorax	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Respiratory failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.6%)	3	2	(1.1%)	0.527	[0.084,4.732]	0.655
Inguinal hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Laryngeal fistula repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Umbilical hernia repair	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Vascular disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.560]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	4	4	(4.2%)	6	3	(3.2%)	1.306	[0.321,4.944]	0.741
Cardiac disorders									
TOTAL	2	2	(2.1%)	1	1	(1.1%)	1.958	[0.220,12.111]	0.632
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Tachycardia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	2	2	(2.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.238,100.643]	0.303
Cervical vertebral fracture	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Contusion	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Brain injury	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Myoclonus	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	8	7	(7.0%)	4	2	(2.6%)	2.730	[0.578, 9.508]	0.233
Cardiac disorders									
TOTAL	4	3	(3.0%)	1	1	(1.3%)	2.340	[0.275, 12.062]	0.534
Acute myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Cardiac failure	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Cor pulmonale	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Myocardial infarction	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Myocarditis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Inguinal hernia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	2	1	(1.3%)	1.560	[0.176, 9.644]	0.796
Cervical spinal stenosis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600
Osteochondrosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011, 6.305]	0.408
Rhabdomyolysis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097, 56.742]	0.600

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≤ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Spinal column stenosis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Psychiatric disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Depression	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	10	9	(9.1%)	14	10	(9.5%)	0.955	[0.417,2.208]	0.922
Cardiac disorders									
TOTAL	3	2	(2.0%)	3	2	(1.9%)	1.061	[0.188,5.990]	0.947
Atrial flutter	0	0	(0.0%)	2	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Cardiac failure chronic	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Congestive cardiomyopathy	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Inguinal hernia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Death	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Hepatobiliary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cholecystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Immune system disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Drug hypersensitivity	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(2.9%)	n.e.	[0.008,2.895]	0.210
Gastroenteritis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(1.0%)	2	2	(1.9%)	0.530	[0.086,4.727]	0.659
Humerus fracture	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Joint injury	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Rib fracture	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Nervous system disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.258,109.068]	0.280
Cerebral ischaemia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-2.5

Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start
(≤ II, ≥ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: ≥ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Cerebrovascular accident	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	2	(2.0%)	4	3	(2.9%)	0.707	[0.153,3.750]	0.733
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	2	2	(1.9%)	n.e.	[0.010,4.363]	0.315
Pneumothorax	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Pulmonary embolism	2	2	(2.0%)	1	1	(1.0%)	2.121	[0.238,13.131]	0.578

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.12-3
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with SAEs	30 (6.30)	24 (5.24)	1.22 [0.70; 2.12]	0.488

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.12-4
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in SAF	N=271	N=257		
Number of patients with SAEs	15 (5.54)	13 (5.06)	1.10 [0.51; 2.36]	0.807
≥ 65				
Number of patients in SAF	N=205	N=201		
Number of patients with SAEs	15 (7.32)	11 (5.47)	1.36 [0.61; 3.05]	0.450
Test of interaction				0.704
Gender:				
male				
Number of patients in SAF	N=317	N=298		
Number of patients with SAEs	16 (5.05)	16 (5.37)	0.94 [0.46; 1.91]	0.858
female				
Number of patients in SAF	N=159	N=160		
Number of patients with SAEs	14 (8.81)	8 (5.00)	1.83 [0.74; 4.52]	0.186
Test of interaction				0.251
GOLD stage at study start:				
≤ II				
Number of patients in SAF	N=268	N=255		
Number of patients with SAEs	16 (5.97)	11 (4.31)	1.41 [0.64; 3.10]	0.395
≥ III				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.12-4
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=195	N=199		
Number of patients with SAEs	13 (6.67)	13 (6.53)	1.02 [0.46; 2.27]	0.957
Test of interaction				0.575
Use of ICS:				
No				
Number of patients in SAF	N=275	N=274		
Number of patients with SAEs	14 (5.09)	12 (4.38)	1.17 [0.53; 2.58]	0.695
Yes				
Number of patients in SAF	N=201	N=184		
Number of patients with SAEs	16 (7.96)	12 (6.52)	1.24 [0.57; 2.70]	0.588
Test of interaction				0.920
GOLD stage at study start * use of ICS:				
≤II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=100	N=78		
Number of patients with SAEs	7 (7.00)	2 (2.56)	2.86 [0.57; 14.33]	0.200
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=168	N=177		
Number of patients with SAEs	9 (5.36)	9 (5.08)	1.06 [0.41; 2.74]	0.910
≥III				
ICS-use: Yes				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval
n.c.: not calculated

Post-text table 2.12-4
Number (%) of patients with SAEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=99	N=105		
Number of patients with SAEs	9 (9.09)	10 (9.52)	0.95 [0.37; 2.46]	0.915
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=96	N=94		
Number of patients with SAEs	4 (4.17)	3 (3.19)	1.32 [0.28; 6.12]	0.722
Test of interaction				0.694

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval
n.c.: not calculated

Post-text table 2.13-1.1
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	28	20	(4.2%)	16	14	(3.1%)	1.375	[0.703,2.633]	0.361
Cardiac disorders									
TOTAL	5	5	(1.1%)	2	2	(0.4%)	2.405	[0.477,9.388]	0.324
Arrhythmia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Cardiac failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Myocardial infarction	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Ventricular tachycardia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Vertigo	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Eye disorders									
TOTAL	2	2	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.232,99.942]	0.310
Diplopia	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Keratitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-1.1

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nausea	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.2%)	1	1	(0.2%)	0.962	[0.100,9.217]	0.973
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Chest pain	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(0.2%)	5	5	(1.1%)	0.192	[0.043,1.589]	0.145
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Nasopharyngitis	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pneumonia	0	0	(0.0%)	4	4	(0.9%)	n.e.	[0.006,1.980]	0.133
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Investigations									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Blood glucose increased	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Musculoskeletal and connective tissue disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-1.1

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(0.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.468,160.396]	0.147
Breast cancer	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Sleep disorder	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Renal failure	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-1.1

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Strangury	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	6	5	(1.1%)	4	4	(0.9%)	1.203	[0.341,4.061]	0.798
Bronchial secretion retention	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Cough	2	2	(0.4%)	2	2	(0.4%)	0.962	[0.167,5.528]	0.966
Dyspnoea	2	2	(0.4%)	1	1	(0.2%)	1.924	[0.213,12.091]	0.647
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.2%)	n.e.	[0.013,7.853]	0.486
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Dermatitis allergic	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516
Mastectomy	1	1	(0.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.118,70.679]	0.516

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.1

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	15	11	(3.5%)	9	7	(2.3%)	1.477	[0.582, 3.568]	0.429
Cardiac disorders									
TOTAL	4	4	(1.3%)	2	2	(0.7%)	1.880	[0.364, 7.878]	0.503
Arrhythmia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Myocardial infarction	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227, 97.512]	0.317
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Ventricular tachycardia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Eye disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227, 97.512]	0.317
Diplopia	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Keratitis	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115, 68.966]	0.525
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013, 7.663]	0.477
General disorders and administration site conditions									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.1

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Chest pain	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(0.7%)	n.e.	[0.009,3.900]	0.280
Investigations									
TOTAL	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Blood glucose increased	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.227,97.512]	0.317
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal and urinary disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.1

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender

Population: Safety Set

Gender: Male

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	2	2	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1.880	[0.208,11.789]	0.663
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.3%)	n.e.	[0.013,7.663]	0.477
Renal failure	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Strangury	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	2	(0.6%)	2	2	(0.7%)	0.940	[0.164,5.388]	0.945
Cough	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Dyspnoea	1	1	(0.3%)	1	1	(0.3%)	0.940	[0.098,8.988]	0.957
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525
Dermatitis allergic	1	1	(0.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.115,68.966]	0.525

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.1

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	13	9	(5.7%)	7	7	(4.4%)	1.294	[0.502,3.237]	0.610
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cardiac failure	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Vertigo	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Nausea	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(0.6%)	3	3	(1.9%)	0.335	[0.064,2.884]	0.386
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.1

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Nasopharyngitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Pneumonia	0	0	(0.0%)	2	2	(1.3%)	n.e.	[0.010,4.159]	0.299
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	2	2	(1.3%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.243,103.973]	0.296
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Sleep disorder	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.1

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by gender

Population: Safety Set

Gender: Female

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	4	3	(1.9%)	2	2	(1.3%)	1.509	[0.282,7.035]	0.676
Bronchial secretion retention	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Cough	1	1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1.006	[0.106,9.571]	0.996
Dyspnoea	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.6%)	n.e.	[0.014,8.172]	0.503
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.124,73.550]	0.498

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	15	9	(3.3%)	7	7	(2.7%)	1.219	[0.468,3.082]	0.703
Cardiac disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.897	[0.210,11.881]	0.656
Myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Ventricular tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Diplopia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Nausea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.948	[0.099,9.059]	0.963
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Chest pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.610]	0.185
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Renal and urinary disorders									
TOTAL	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: < 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Strangury	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	5	4	(1.5%)	1	1	(0.4%)	3.793	[0.452,17.915]	0.265
Bronchial secretion retention	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Cough	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.229,98.304]	0.314
Dyspnoea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.013,7.725]	0.480
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.116,69.528]	0.521

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	13	11	(5.4%)	9	7	(3.5%)	1.541	[0.612,3.695]	0.374
Cardiac disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	1	1	(0.5%)	2.941	[0.341,15.340]	0.394
Arrhythmia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Cardiac failure	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Vertigo	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Keratitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Infections and infestations									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.490	[0.078,4.412]	0.606
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Nasopharyngitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Investigations									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.357,132.034]	0.202
Breast cancer	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Psychiatric disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.2

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, >= 65 years)

Population: Safety Set

Age class: >= 65

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Sleep disorder	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Renal and urinary disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.976]	0.493
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	3	3	(1.5%)	0.327	[0.063,2.818]	0.372
Cough	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.009,4.059]	0.292
Dyspnoea	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.980	[0.103,9.348]	0.986
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508
Mastectomy	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.784]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.3
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)
Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\leq$ II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	18	12	(4.5%)	5	5	(2.0%)	2.284	[0.805, 5.809]	0.126
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Cardiac failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Vertigo	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Keratitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Nausea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520
Chest pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117, 69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.3
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.619]	0.186
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.2%)	n.e.	[0.007,2.619]	0.186
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	4	4	(1.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.463,158.272]	0.149
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Sleep disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	6	5	(1.9%)	2	2	(0.8%)	2.379	[0.474,9.244]	0.330
Bronchial secretion retention	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Cough	2	2	(0.7%)	2	2	(0.8%)	0.951	[0.166,5.447]	0.956

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.3
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
GOLD stage at study start: <= II

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Dyspnoea	2	2	(0.7%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.230,98.626]	0.313
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Surgical and medical procedures									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.117,69.756]	0.520

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.3
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)
Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	8	7	(3.6%)	11	9	(4.5%)	0.794	[0.316,2.056]	0.651
Cardiac disorders									
TOTAL	3	3	(1.5%)	2	2	(1.0%)	1.531	[0.285,7.154]	0.664
Arrhythmia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Ventricular tachycardia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Diplopia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.3
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)
Population: Safety Set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(0.5%)	2	2	(1.0%)	0.510	[0.082,4.591]	0.633
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Nasopharyngitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Investigations									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Nervous system disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.3
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
GOLD stage at study start: >= III

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	1.021	[0.107,9.726]	0.986
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Strangury	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.125,74.693]	0.492
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	2	2	(1.0%)	n.e.	[0.010,4.224]	0.304
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.014,8.299]	0.508

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	19	13	(4.7%)	9	8	(2.9%)	1.619	[0.682,3.672]	0.285
Cardiac disorders									
TOTAL	3	3	(1.1%)	1	1	(0.4%)	2.989	[0.346,15.628]	0.385
Arrhythmia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Myocardial infarction	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Ventricular tachycardia	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Vertigo	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Keratitis	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Nausea	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Chest pain	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	4	4	(1.5%)	n.e.	[0.006,2.046]	0.139
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.1%)	n.e.	[0.007,2.743]	0.197
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Cervical vertebral fracture	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.1%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.362,134.390]	0.198
Breast cancer	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Sleep disorder	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	1	1	(0.4%)	0.996	[0.104,9.520]	0.997
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(0.4%)	n.e.	[0.014,8.117]	0.499
Renal failure	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	4	4	(1.5%)	2	2	(0.7%)	1.993	[0.386,8.341]	0.456
Cough	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.993	[0.221,12.485]	0.622
Dyspnoea	2	2	(0.7%)	1	1	(0.4%)	1.993	[0.221,12.485]	0.622
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Dermatitis allergic	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Surgical and medical procedures									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)
Population: Safety Set
use of ICS: No

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502
Mastectomy	1	1	(0.4%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.122,73.055]	0.502

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	9	7	(3.5%)	7	6	(3.3%)	1.068	[0.377,2.963]	0.917
Cardiac disorders									
TOTAL	2	2	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1.831	[0.204,11.439]	0.681
Cardiac failure	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Myocardial infarction	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Diplopia	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(0.5%)	1	1	(0.5%)	0.915	[0.096,8.725]	0.939
Nasopharyngitis	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Investigations									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Blood glucose increased	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Strangury	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.4
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Safety Set
use of ICS: Yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	2	1	(0.5%)	2	2	(1.1%)	0.458	[0.073,4.118]	0.560
Bronchial secretion retention	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Cough	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(0.5%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.113,67.010]	0.535
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(0.5%)	n.e.	[0.013,7.446]	0.467

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.
Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.
* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row
n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	14	9	(5.4%)	4	4	(2.3%)	2.371	[0.739, 6.692]	0.155
Ear and labyrinth disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Vertigo	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Keratitis	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Nausea	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Chest pain	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130, 77.038]	0.480
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	3	3	(1.7%)	n.e.	[0.008, 2.892]	0.209
Pneumonia	0	0	(0.0%)	3	3	(1.7%)	n.e.	[0.008, 2.892]	0.209

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	3	3	(1.8%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.384,141.687]	0.185
Breast cancer	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Lung neoplasm malignant	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Oesophageal carcinoma	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Psychiatric disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Sleep disorder	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	4	4	(2.4%)	1	1	(0.6%)	4.214	[0.504,19.815]	0.219
Cough	2	2	(1.2%)	1	1	(0.6%)	2.107	[0.234,13.146]	0.584
Dyspnoea	2	2	(1.2%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.255,108.909]	0.282
Skin and subcutaneous tissue disorders									
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Dermatitis allergic	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Surgical and medical procedures									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480
Mastectomy	1	1	(0.6%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.130,77.038]	0.480

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	3	3	(3.1%)	5	4	(4.3%)	0.734	[0.194,2.991]	0.696
Cardiac disorders									
TOTAL	2	2	(2.1%)	1	1	(1.1%)	1.958	[0.220,12.111]	0.632
Arrhythmia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cardiac arrest	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Ventricular tachycardia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
General disorders and administration site conditions									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Chest discomfort	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Infections and infestations									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Cystitis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Injury, poisoning and procedural complications									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Cervical vertebral fracture	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.121,71.214]	0.508
Renal and urinary disorders									

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III no

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Haematuria	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491
Dyspnoea	0	0	(0.0%)	1	1	(1.1%)	n.e.	[0.013,7.913]	0.491

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	4	3	(3.0%)	1	1	(1.3%)	2.340	[0.275,12.062]	0.534
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cardiac failure	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	2	1	(1.0%)	1	1	(1.3%)	0.780	[0.083,7.365]	0.829
Bronchial secretion retention	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600
Cough	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)	n.e.	[0.011,6.305]	0.408
Increased viscosity of nasal secretion	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.097,56.742]	0.600

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
TOTAL	5	4	(4.0%)	6	5	(4.8%)	0.848	[0.257,2.925]	0.819
Cardiac disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Myocardial infarction	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Stress cardiomyopathy	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Eye disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Diplopia	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Gastrointestinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Nausea	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Infections and infestations									
TOTAL	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1.061	[0.112,10.025]	0.959
Nasopharyngitis	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Pneumonia	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Investigations									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-2.5

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III yes

MedDRA System Organ Class and Preferred Term	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	AE n	Patient n	Patient %	AE n	Patient n	Patient %			
Blood glucose increased	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Musculoskeletal and connective tissue disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Rheumatoid arthritis	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Nervous system disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Dizziness	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Renal and urinary disorders									
TOTAL	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Strangury	1	1	(1.0%)	0	0	(0.0%)	n.e.	[0.131,77.172]	0.477
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders									
TOTAL	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523
Pulmonary embolism	0	0	(0.0%)	1	1	(1.0%)	n.e.	[0.015,8.575]	0.523

Treatment emergent means that the onset date of adverse event is on or after the date of first study treatment.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class alphabetically.

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

n.e.: not estimable

Post-text table 2.13-3
Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period -
analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients discontinued due to AEs	20 (4.20)	14 (3.06)	1.39 [0.69; 2.79]	0.353

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.13-4

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in SAF	N=271	N=257		
Number of patients discontinued due to AEs	9 (3.32)	7 (2.72)	1.23 [0.45; 3.35]	0.690
≥ 65				
Number of patients in SAF	N=205	N=201		
Number of patients discontinued due to AEs	11 (5.37)	7 (3.48)	1.57 [0.59; 4.15]	0.361
Test of interaction				0.728
Gender:				
male				
Number of patients in SAF	N=317	N=298		
Number of patients discontinued due to AEs	11 (3.47)	7 (2.35)	1.49 [0.57; 3.91]	0.413
female				
Number of patients in SAF	N=159	N=160		
Number of patients discontinued due to AEs	9 (5.66)	7 (4.38)	1.31 [0.47; 3.63]	0.600
Test of interaction				0.855
GOLD stage at study start:				
≤ II				
Number of patients in SAF	N=268	N=255		
Number of patients discontinued due to AEs	12 (4.48)	5 (1.96)	2.34 [0.81; 6.77]	0.115
≥ III				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.13-4

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=195	N=199		
Number of patients discontinued due to AEs	7 (3.59)	9 (4.52)	0.79 [0.29; 2.16]	0.640
Test of interaction				0.143
Use of ICS:				
No				
Number of patients in SAF	N=275	N=274		
Number of patients discontinued due to AEs	13 (4.73)	8 (2.92)	1.65 [0.67; 4.05]	0.275
Yes				
Number of patients in SAF	N=201	N=184		
Number of patients discontinued due to AEs	7 (3.48)	6 (3.26)	1.07 [0.35; 3.26]	0.904
Test of interaction				0.552
GOLD stage at study start * use of ICS:				
≤II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=100	N=78		
Number of patients discontinued due to AEs	3 (3.00)	1 (1.28)	2.38 [0.24; 23.72]	0.457
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=168	N=177		
Number of patients discontinued due to AEs	9 (5.36)	4 (2.26)	2.45 [0.74; 8.14]	0.144
≥III				
ICS-use: Yes				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.13-4

Number (%) of patients with Discontinuations due to AEs during the double-blind, randomized treatment period by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=99	N=105		
Number of patients discontinued due to AEs	4 (4.04)	5 (4.76)	0.84 [0.22; 3.26]	0.802
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=96	N=94		
Number of patients discontinued due to AEs	3 (3.13)	4 (4.26)	0.73 [0.16; 3.37]	0.681
Test of interaction				0.513

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.14-1
Number (%) of patients with QTc prolongation
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with QTc prolongation	2 (0.42)	0 (0.00)	n.c.	n.c.

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval
n.c.: not calculated

Post-text table 2.14-2
Number (%) of patients with Ischemic heart disease
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Ischemic heart disease	3 (0.63)	1 (0.22)	2.90 [0.30; 28.05]	0.358

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.14-3
Number (%) of patients with Myocardial infarction
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Myocardial infarction	5 (1.05)	1 (0.22)	4.85 [0.56; 41.80]	0.150

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.14-4
Number (%) of patients with Cardiac arrhythmias (Brady- and Tachyarrhythmias)
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Cardiac arrhythmias (Brady- and Tachyarrhythmias)	4 (0.84)	3 (0.66)	1.29 [0.29; 5.79]	0.743

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.14-5
Number (%) of patients with Cardiac failure
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Cardiac failure	4 (0.84)	0 (0.00)	n.c.	n.c.

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval
n.c.: not calculated

Post-text table 2.14-6
Number (%) of patients with Cerebrovascular events
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Cerebrovascular events	2 (0.42)	0 (0.00)	n.c.	n.c.

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval
n.c.: not calculated

Post-text table 2.14-7
Number (%) of patients with Hyperglycemia
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Hyperglycemia	7 (1.47)	3 (0.66)	2.26 [0.58; 8.82]	0.239

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.14-8
Number (%) of patients with Hypokalemia
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Hypokalemia	1 (0.21)	1 (0.22)	0.96 [0.06; 15.48]	0.978

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.14-9
Number (%) of patients with Narrow-angle glaucoma
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Full Analysis Set

There are no data for this table.

Post-text table 2.14-10
Number (%) of patients with Bladder obstruction / urinary retention
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Bladder obstruction / urinary retention	2 (0.42)	1 (0.22)	1.93 [0.17; 21.41]	0.593

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.14-11

Number (%) of patients with Use in patients with severe renal impairment and end-stage renal disease (ESRD)
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model

Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Use in patients with severe renal impairment and end- stage renal disease (ESRD)	1 (0.21)	0 (0.00)	n.c.	n.c.

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.14-12
Number (%) of patients with Atrial fibrillation
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Atrial fibrillation	0 (0.00)	2 (0.44)	n.c.	n.c.

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval
n.c.: not calculated

Post-text table 2.14-13

Number (%) of patients with Intubation, hospitalization and death due to asthma related events in asthma population
(off-label use) during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

There are no data for this table.

Post-text table 2.14-14
Number (%) of patients with Medication errors
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Full Analysis Set

There are no data for this table.

Post-text table 2.14-15
Number (%) of patients with Paradoxical bronchospasm
during the double-blind, randomized treatment period - analyzed with a logistic regression model
Population: Safety Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number of patients with Paradoxical bronchospasm	1 (0.21)	2 (0.44)	0.48 [0.04; 5.33]	0.550

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.15-1.1
Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period
Population: Safety Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-value
Number of patients in SAF	N=476	N=458		
Number patients with hospitalization	32 (6.72)	32 (6.99)	0.96 [0.58; 1.60]	0.873

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.15-2.1

Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by gender
Population: Safety Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-value
Gender: (post-hoc defined)				
male				
Number of patients in SAF	N=317	N=298		
Number patients with hospitali- zation of any cause	18 (5.68)	21 (7.05)	0.79 [0.41; 1.52]	0.487
female				
Number of patients in SAF	N=159	N=160		
Number patients with hospitali- zation of any cause	14 (8.81)	11 (6.88)	1.31 [0.57; 2.99]	0.523
Interaction test				0.351

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.15-2.2

Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Safety Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-value
Age: (post-hoc defined)				
< 65 age				
Number of patients in SAF	N=271	N=257		
Number patients with hospitali- zation of any cause	19 (7.01)	16 (6.23)	1.14 [0.57; 2.26]	0.717
≥ 65				
Number of patients in SAF	N=205	N=201		
Number patients with hospitali- zation of any cause	13 (6.34)	16 (7.96)	0.78 [0.37; 1.68]	0.528
Interaction test				0.477

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.15-2.3

Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Safety Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-value
COPD-stage after GOLD:				
(post-hoc defined)				
$\leq$ II				
Number of patients in SAF	N=268	N=255		
Number patients with hospitali- zation of any cause	17 (6.34)	13 (5.10)	1.26 [0.60; 2.66]	0.541
$\geq$ III				
Number of patients in SAF	N=195	N=199		
Number patients with hospitali- zation of any cause	14 (7.18)	18 (9.05)	0.78 [0.37; 1.61]	0.499
Interaction test				0.363

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.15-2.4

Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-value
ICS-use: (post-hoc defined)				
No				
Number of patients in SAF	N=275	N=274		
Number patients with hospitali- zation of any cause	18 (6.55)	13 (4.74)	1.41 [0.67; 2.93]	0.363
Yes				
Number of patients in SAF	N=201	N=184		
Number patients with hospitali- zation of any cause	14 (6.97)	19 (10.33)	0.65 [0.32; 1.34]	0.243
Interaction test				0.142

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.15-2.5

Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-value
COPD-severity: (post-hoc defined)				
$\leq$ II				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=100	N=78		
Number patients with hospitali- zation of any cause	7 (7.00)	4 (5.13)	1.39 [0.39; 4.98]	0.609
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=168	N=177		
Number patients with hospitali- zation of any cause	10 (5.95)	9 (5.08)	1.18 [0.47; 2.99]	0.724
$\geq$ III				
ICS-use: Yes				
Number of patients in SAF	N=99	N=105		

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.15-2.5

Number (%) of patients with all-cause hospitalization during the double-blind, randomized treatment period by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Safety Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-value
Number patients with hospitali- zation of any cause	7 (7.07)	15 (14.29)	0.46 [0.18; 1.18]	0.105
ICS-use: No				
Number of patients in SAF	N=96	N=94		
Number patients with hospitali- zation of any cause	7 (7.29)	3 (3.19)	2.39 [0.59; 9.60]	0.220
Interaction test				0.208

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.16-1.1
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)
Population: Full analysis set

Visit		N	Results from ANCOVA model (1)					
			Unadjusted	LS Mean	SE	Two-sided 95% CI		P-value (3)
						LL	UL	
V3 (BL)	QVA149	452	44.70 (17.718)					
	Tiotropium plus Formoterol	441	45.68 (17.720)					
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	893	-0.99 (17.719)					
V5 (D85)	QVA149 (abs.)	430	39.52 (18.115)	40.46	0.63			
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	418	40.94 (17.926)	40.82	0.63			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	848	-1.42 (18.022)	-0.36	0.78	-1.89	1.17	0.642
	QVA149 (Change from BL)	412	-4.79 (11.128)	-4.51	0.63			
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	408	-4.12 (11.340)	-4.15	0.63			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	820	-0.67 (11.234)	-0.36	0.78	-1.89	1.17	0.642
V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	475	41.30 (19.923)	42.23	0.66			
	Tiotropium plus Formoterol (abs.)	456	43.19 (19.284)	42.93	0.67			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	931	-1.89 (19.613)	-0.69	0.82	-2.31	0.92	0.399
	QVA149 (Change from BL)	452	-3.14 (12.059)	-2.95	0.66			
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	441	-2.19 (12.301)	-2.26	0.67			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (4) (Change from BL)	893	-0.95 (12.179)	-0.69	0.82	-2.31	0.92	0.399

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

(4) The shifted one-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups >= 4' is: p <.001

Post-text table 2.16-2.1
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by gender
Population: Full analysis set

Subgroup = Gender	Visit		N	Unadjusted Mean (SD)	Results from ANCOVA model (1) Two-sided 95% CI				
					LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
Male	V3 (BL)	QVA149	299	44.18 (18.085)					
		Tiotropium plus Formoterol	289	43.77 (17.270)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	588	0.41 (17.689)					
Female	V3 (BL)	QVA149	153	45.71 (16.992)					
		Tiotropium plus Formoterol	152	49.32 (18.049)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	305	-3.62 (17.527)					
Male	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	317	41.09 (20.227)	41.30	0.80			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	297	41.96 (19.282)	42.42	0.83			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	614	-0.87 (19.775)	-1.12	1.06	-3.20	0.95	0.289
		QVA149 (Change from BL)	299	-2.88 (12.197)	-2.68	0.80			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	289	-1.75 (12.360)	-1.56	0.83			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	588	-1.12 (12.277)	-1.12	1.06	-3.20	0.95	0.289
Female	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	158	41.72 (19.356)	45.13	1.19			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	159	45.48 (19.137)	44.54	1.13			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	317	-3.76 (19.247)	0.59	1.61	-2.58	3.76	0.714
		QVA149 (Change from BL)	153	-3.65 (11.808)	-2.38	1.19			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gender, gender*treatment for the interaction term gender*treatment: p = 0.541

Post-text table 2.16-2.1
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by gender
Population: Full analysis set

				Results from ANCOVA model (1)					
Subgroup = Gender	Visit		N	Unadjusted	Two-sided 95% CI				
				Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	152	-3.03 (12.185)	-2.97	1.13			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	305	-0.62 (11.997)	0.59	1.61	-2.58	3.76	0.714

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gender, gender*treatment for the interaction term gender*treatment: p = 0.541

Post-text table 2.16-2.2
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, >= 65 years)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)						
			Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = Age class	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
< 65	V3 (BL)	QVA149	258	45.48 (17.421)					
		Tiotropium plus Formoterol	248	47.67 (17.975)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	506	-2.19 (17.695)					
>= 65	V3 (BL)	QVA149	194	43.65 (18.098)					
		Tiotropium plus Formoterol	193	43.13 (17.097)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	387	0.52 (17.606)					
< 65	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	271	41.50 (20.042)	43.64	0.87			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	257	44.52 (19.358)	43.69	0.85			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	528	-3.02 (19.712)	-0.04	1.13	-2.27	2.18	0.969
		QVA149 (Change from BL)	258	-3.43 (11.799)	-2.91	0.87			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	248	-2.55 (12.719)	-2.87	0.85			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	506	-0.88 (12.258)	-0.04	1.13	-2.27	2.18	0.969
>= 65	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	204	41.04 (19.810)	40.07	1.03			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	199	41.46 (19.099)	41.88	1.06			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	403	-0.42 (19.462)	-1.81	1.42	-4.60	0.99	0.205

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, age class, age class*treatment for the interaction term age class*treatment: p = 0.659

Post-text table 2.16-2.2
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, >= 65 years)
Population: Full analysis set

		Results from ANCOVA model (1)							
		Unadjusted		Two-sided 95% CI					
Subgroup = Age class	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)	
	QVA149 (Change from BL)	194	-2.75 (12.417)	-3.32	1.03				
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	193	-1.73 (11.759)	-1.52	1.06				
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	387	-1.01 (12.093)	-1.81	1.42	-4.60	0.99	0.205	

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, age class, age class*treatment for the interaction term age class*treatment: p = 0.659

Post-text table 2.16-2.3
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start (<= II, >= III)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)						
			Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
<= II	V3 (BL)	QVA149	252	42.13 (17.011)					
		Tiotropium plus Formoterol	243	42.82 (17.270)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	495	-0.69 (17.139)					
>= III	V3 (BL)	QVA149	189	48.65 (17.961)					
		Tiotropium plus Formoterol	194	49.15 (17.850)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	383	-0.50 (17.905)					
<= II	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	267	38.02 (19.630)	39.66	0.89			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	254	39.28 (18.240)	39.61	0.95			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	521	-1.26 (18.965)	0.05	1.21	-2.34	2.43	0.969
		QVA149 (Change from BL)	252	-3.56 (12.438)	-2.81	0.89			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	243	-3.13 (12.363)	-2.86	0.95			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	495	-0.43 (12.401)	0.05	1.21	-2.34	2.43	0.969
>= III	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	195	46.18 (19.346)	46.67	1.02			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	198	47.95 (19.601)	47.88	0.95			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage, gold stage*treatment for the interaction term gold stage*treatment: p = 0.518

Post-text table 2.16-2.3
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)
Population: Full analysis set

				Results from ANCOVA model (1)					
		Unadjusted		Two-sided 95% CI					
Subgroup = GOLD stage at study start	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)	
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	393	-1.77 (19.475)	-1.20	1.30	-3.76	1.36	0.356	
	QVA149 (Change from BL)	189	-2.55 (11.631)	-2.23	1.02				
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	194	-1.14 (12.200)	-1.02	0.95				
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	383	-1.41 (11.922)	-1.20	1.30	-3.76	1.36	0.356	

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage, gold stage*treatment for the interaction term gold stage*treatment: p = 0.518

Post-text table 2.16-2.4
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)						
			Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
No	V3 (BL)	QVA149	256	41.52 (16.660)					
		Tiotropium plus Formoterol	265	44.56 (16.959)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	521	-3.04 (16.812)					
Yes	V3 (BL)	QVA149	196	48.85 (18.236)					
		Tiotropium plus Formoterol	176	47.37 (18.731)					
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	372	1.47 (18.472)					
No	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	274	37.37 (19.178)	39.02	0.85			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	273	41.56 (18.436)	40.68	0.85			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	547	-4.19 (18.812)	-1.66	1.10	-3.83	0.51	0.133
		QVA149 (Change from BL)	256	-3.75 (11.900)	-4.05	0.85			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	265	-2.39 (12.212)	-2.38	0.85			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	521	-1.36 (12.060)	-1.66	1.10	-3.83	0.51	0.133
Yes	V7 (EoS)	QVA149 (abs.)	201	46.65 (19.717)	46.55	1.04			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	183	45.61 (20.294)	46.22	1.13			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	384	1.04 (19.994)	0.33	1.43	-2.49	3.15	0.818

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, ics usage, ics usage*treatment for the interaction term ics usage*treatment: p = 0.274

Post-text table 2.16-2.4
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set

				Results from ANCOVA model (1)				
		Unadjusted		Two-sided 95% CI				
Subgroup = use of ICS	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
	QVA149 (Change from BL)	196	-2.34 (12.248)	-1.60	1.04			
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	176	-1.89 (12.463)	-1.93	1.13			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	372	-0.45 (12.350)	0.33	1.43	-2.49	3.15	0.818

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, ics usage, ics usage*treatment for the interaction term ics usage*treatment: p = 0.274

Post-text table 2.16-2.5
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set

			Results from ANCOVA model (1)					
			Unadjusted		Two-sided 95% CI			
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL
<= II no	V3 (BL)	QVA149	156	40.45 (16.267)				
		Tiotropium plus Formoterol	169	43.10 (17.056)				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	325	-2.66 (16.682)				
>= III no	V3 (BL)	QVA149	91	44.18 (16.974)				
		Tiotropium plus Formoterol	93	46.95 (16.793)				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	184	-2.77 (16.882)				
<= II yes	V3 (BL)	QVA149	96	44.86 (17.906)				
		Tiotropium plus Formoterol	74	42.18 (17.851)				
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	170	2.68 (17.882)				
>= III yes	V3 (BL)	QVA149	98	52.79 (17.940)				
		Tiotropium plus Formoterol	101	51.17 (18.624)				

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.705

Post-text table 2.16-2.5
Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start (<= II, >= III) * use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set

				Unadjusted		Results from ANCOVA model (1)			
						Two-sided 95% CI			
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit		N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
<= II no	V7 (EoS)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2)	199	1.62 (18.291)					
		QVA149 (abs.)	167	35.49 (18.826)	37.53	1.08			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	177	38.42 (17.806)	37.90	1.07			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	344	-2.93 (18.308)	-0.38	1.49	-3.31	2.56	0.801
		QVA149 (Change from BL)	156	-4.15 (12.086)	-4.30	1.08			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	169	-3.88 (11.604)	-3.93	1.07			
>= III no	V7 (EoS)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	325	-0.28 (11.838)	-0.38	1.49	-3.31	2.56	0.801
		QVA149 (abs.)	96	41.28 (19.207)	42.78	1.38			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	93	47.03 (18.370)	44.60	1.31			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	189	-5.75 (18.800)	-1.82	1.94	-5.67	2.02	0.349
		QVA149 (Change from BL)	91	-2.81 (11.801)	-2.80	1.38			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	93	0.08 (12.927)	-0.98	1.31			

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.705

Post-text table 2.16-2.5

Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

		Results from ANCOVA model (1)							
		Unadjusted		Two-sided 95% CI					
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)	
$\leq$ II yes	V7 (EoS)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	184	-2.88 (12.383)	-1.82	1.94	-5.67	2.02	0.349
		QVA149 (abs.)	100	42.24 (20.305)	42.65	1.63			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	77	41.25 (19.174)	41.36	2.04			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	177	0.99 (19.822)	1.29	2.85	-4.38	6.96	0.652
		QVA149 (Change from BL)	96	-2.60 (12.997)	-1.05	1.63			
		Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	74	-1.43 (13.877)	-2.34	2.04			
$\geq$ III yes	V7 (EoS)	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	170	-1.18 (13.386)	1.29	2.85	-4.38	6.96	0.652
		QVA149 (abs.)	99	50.94 (18.355)	49.25	1.43			
		Tiotropium plus Formoterol (abs.)	105	48.77 (20.684)	50.09	1.32			
		QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (abs.)	204	2.17 (19.588)	-0.84	1.98	-4.76	3.07	0.670

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.705

Post-text table 2.16-2.5

Analysis of the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

		Unadjusted		Results from ANCOVA model (1)				
				Two-sided 95% CI				
Subgroup = GOLD stage at study start * use of ICS	Visit	N	Mean (SD)	LS Mean	SE	LL	UL	P-value (3)
	QVA149 (Change from BL)	98	-2.31 (11.526)	-2.72	1.43			
	Tiotropium plus Formoterol (Change from BL)	101	-2.26 (11.439)	-1.87	1.32			
	QVA149 - Tiotr. plus Form. (2) (Change from BL)	199	-0.05 (11.482)	-0.84	1.98	-4.76	3.07	0.670

(1) ANCOVA model: Variable= baseline, center, treatment

LOCF: Last observation carried forward method was performed for Visit 5 (Day 85) and Visit 7 (End of Study).

LS Mean: Least square mean; SE: Standard error LL: Lower limit; UL: Upper limit

(2) Difference in means / contrast estimated by ANCOVA

(3) Unshifted two-sided p-value for null-hypothesis: 'LS mean for difference between treatment groups = 0'

P-value from ANCOVA model variable=baseline, center, treatment, gold stage * ics usage, gold stage * ics usage*treatment for the interaction term gold stage * ics usage*treatment: p = 0.705

Post-text table 2.17-1.1

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26
(LOCF)

Population: Full analysis set

	QVA149 (N=476)			Tiotropium plus Formoterol (N=458)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	452	208	(46.0%)	441	183	(41.5%)	1.109	[0.955,1.287]	0.175

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-2

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=476	N=458		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	208/452 (46.02)	183/441 (41.50)	1.20 [0.92; 1.57]	0.174

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval

Post-text table 2.17-3.1

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26
(LOCF) by gender

Population: Full analysis set

Gender: Male

	QVA149 (N=317)			Tiotropium plus Formoterol (N=298)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	299	133	(44.5%)	289	117	(40.5%)	1.099	[0.910,1.325]	0.329

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.1

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26
(LOCF) by gender

Population: Full analysis set

Gender: Female

	QVA149 (N=159)			Tiotropium plus Formoterol (N=160)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	153	75	(49.0%)	152	66	(43.4%)	1.129	[0.886,1.436]	0.329

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.2

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Full analysis set

Age class: < 65

	QVA149 (N=271)			Tiotropium plus Formoterol (N=257)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	258	127	(49.2%)	248	109	(44.0%)	1.120	[0.929,1.349]	0.237

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.2

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by age (< 65 years, ≥ 65 years)

Population: Full analysis set

Age class: ≥ 65

	QVA149 (N=205)			Tiotropium plus Formoterol (N=201)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	194	81	(41.8%)	193	74	(38.3%)	1.089	[0.853,1.388]	0.495

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.3

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Full analysis set
GOLD stage at study start: $\leq$ II

	QVA149 (N=268)			Tiotropium plus Formoterol (N=255)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	252	128	(50.8%)	243	111	(45.7%)	1.112	[0.926,1.334]	0.257

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.3

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III)

Population: Full analysis set
GOLD stage at study start: $\geq$ III

	QVA149 (N=195)			Tiotropium plus Formoterol (N=199)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	189	76	(40.2%)	194	71	(36.6%)	1.099	[0.853,1.414]	0.468

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.4

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26
(LOCF) by use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set
use of ICS: No

	QVA149 (N=275)			Tiotropium plus Formoterol (N=274)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	256	128	(50.0%)	265	112	(42.3%)	1.183	[0.982,1.424]	0.078

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.4

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by use of ICS (yes, no)
Population: Full analysis set
use of ICS: Yes

	QVA149 (N=201)			Tiotropium plus Formoterol (N=184)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	196	80	(40.8%)	176	71	(40.3%)	1.012	[0.791,1.292]	0.929

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II no

	QVA149 (N=168)			Tiotropium plus Formoterol (N=177)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	156	87	(55.8%)	169	82	(48.5%)	1.149	[0.933,1.414]	0.191

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III no

	QVA149 (N=96)			Tiotropium plus Formoterol (N=94)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	91	37	(40.7%)	93	29	(31.2%)	1.304	[0.882,1.912]	0.185

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\leq$ II yes

	QVA149 (N=100)			Tiotropium plus Formoterol (N=78)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	96	41	(42.7%)	74	29	(39.2%)	1.090	[0.756,1.561]	0.655

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-3.5

Analysis of the proportion of patients with a clinically improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by GOLD stage at study start ($\leq$ II, $\geq$ III) * use of ICS (yes, no)

Population: Full analysis set

GOLD stage at study start * use of ICS: $\geq$ III yes

	QVA149 (N=99)			Tiotropium plus Formoterol (N=105)			Risk ratio*	95% CI for risk ratio	p-value RR=1
	N valid	n	%	N valid	n	%			
Patients with a clinical improvement of ≥ 4	98	39	(39.8%)	101	42	(41.6%)	0.957	[0.687,1.336]	0.799

N valid: Number of patients who have at least a non-missing baseline assessment

* Risk ratio is calculated as: (% of QVA149/% of Tiotropium plus Formoterol) for each row

95% confidence interval for the risk ratio and the associated p-value are based on normal approximation.

Post-text table 2.17-4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Age class:				
< 65 age				
Number of patients in FAS	N=271	N=257		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	127/258 (49.22)	109/248 (43.95)	1.24 [0.87; 1.76]	0.235
≥ 65				
Number of patients in FAS	N=205	N=201		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	81/194 (41.75)	74/193 (38.34)	1.15 [0.77; 1.73]	0.494
Test of interaction				0.798
Gender:				
male				
Number of patients in FAS	N=317	N=298		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	133/299 (44.48)	117/289 (40.48)	1.18 [0.85; 1.64]	0.328
female				
Number of patients in FAS	N=159	N=160		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	75/153 (49.02)	66/152 (43.42)	1.25 [0.80; 1.97]	0.328
Test of interaction				0.828
GOLD stage at study start:				
$\leq II$				

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Post-text table 2.17-4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model
Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients in FAS	N=268	N=255		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	128/252 (50.79)	111/243 (45.68)	1.23 [0.86; 1.75]	0.256
$\geq III$				
Number of patients in FAS	N=195	N=199		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	76/189 (40.21)	71/194 (36.60)	1.17 [0.77; 1.76]	0.468
Test of interaction				0.851
Use of ICS:				
No				
Number of patients in FAS	N=275	N=274		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	128/256 (50.00)	112/265 (42.26)	1.37 [0.97; 1.93]	0.077
Yes				
Number of patients in FAS	N=201	N=184		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	80/196 (40.82)	71/176 (40.34)	1.02 [0.67; 1.55]	0.926
Test of interaction				0.289
GOLD stage at study start * use of ICS:				
$\leq II$				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=100	N=78		

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.
CI: Confidence interval
n.c.: not calculated

Post-text table 2.17-4

Analysis of the proportion of patients with a clinically relevant improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF) by strata - analyzed with a logistic regression model

Population: Full Analysis Set

ADE01	QVA n (%)	Tiotropium + Formoterol n (%)	OR [95 % CI]	p-Value
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	41/96 (42.71)	29/74 (39.19)	1.16 [0.62; 2.15]	0.645
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=168	N=177		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	87/156 (55.77)	82/169 (48.52)	1.34 [0.86; 2.07]	0.193
$\geq III$				
ICS-use: Yes				
Number of patients in FAS	N=99	N=105		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	39/98 (39.80)	42/101 (41.58)	0.93 [0.53; 1.64]	0.798
ICS-use: No				
Number of patients in FAS	N=96	N=94		
Number of patients with improvement of ≥ 4 in the SGRQ-C total score at Week 26 (LOCF)	37/91 (40.66)	29/93 (31.18)	1.51 [0.82; 2.78]	0.183
Test of interaction				0.666

OR: Odds ratio, estimated with a logistic regression model with Treatment as fixed effect.

CI: Confidence interval

n.c.: not calculated

Ad-hoc Analysen

The FREQ Procedure

Treatment	Response		Total
	Yes	No	
QVA	15	461	476
	1.61	49.36	50.96
	3.15	96.85	
	55.56	50.83	
Tio+Fo	12	446	458
	1.28	47.75	49.04
	2.62	97.38	
	44.44	49.17	
Total	27	907	934
	2.89	97.11	100.00

Statistics for Table of Treatment by Response

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.2346	0.6281
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.2352	0.6277
Continuity Adj. Chi-Square	1	0.0835	0.7726
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	0.2343	0.6283
Phi Coefficient		0.0158	
Contingency Coefficient		0.0158	
Cramer's V		0.0158	

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F)	15
Left-sided Pr <= F	0.7511
Right-sided Pr >= F	0.3870
Table Probability (P)	0.1381
Two-sided Pr <= P	0.6984

Sample Size = 934

The FREQ Procedure

Treatment	Response		Total
	Yes	No	
QVA	17	459	476
	1.82	49.14	50.96
	3.57	96.43	
	51.52	50.94	
Tio+Fo	16	442	458
	1.71	47.32	49.04
	3.49	96.51	
	48.48	49.06	
Total	33	901	934
	3.53	96.47	100.00

Statistics for Table of Treatment by Response

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0042	0.9485
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.0042	0.9485
Continuity Adj. Chi-Square	1	0.0000	1.0000
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	0.0042	0.9486
Phi Coefficient		0.0021	
Contingency Coefficient		0.0021	
Cramer's V		0.0021	

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F)	17
Left-sided Pr <= F	0.5949
Right-sided Pr >= F	0.5452
Table Probability (P)	0.1401
Two-sided Pr <= P	1.0000

Sample Size = 934

The FREQ Procedure

Treatment	Response		Total
	Yes	No	
QVA	22	78	100
	12.36	43.82	56.18
	22.00	78.00	
	64.71	54.17	
Tio+Fo	12	66	78
	6.74	37.08	43.82
	15.38	84.62	
	35.29	45.83	
Total	34	144	178
	19.10	80.90	100.00

Statistics for Table of Treatment by Response

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.2410	0.2653
Likelihood Ratio Chi-Square	1	1.2602	0.2616
Continuity Adj. Chi-Square	1	0.8498	0.3566
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	1.2341	0.2666
Phi Coefficient		0.0835	
Contingency Coefficient		0.0832	
Cramer's V		0.0835	

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F)	22
Left-sided Pr <= F	0.9051
Right-sided Pr >= F	0.1786
Table Probability (P)	0.0837
Two-sided Pr <= P	0.3373

Sample Size = 178

The FREQ Procedure

Treatment	Response				Total
	0E	1E	2E	3E	
QVA	1	0	0	0	1
	33.33	0.00	0.00	0.00	33.33
	100.00	0.00	0.00	0.00	
	33.33	.	.	.	
Tio	2	0	0	0	2
	66.67	0.00	0.00	0.00	66.67
	100.00	0.00	0.00	0.00	
	66.67	.	.	.	
Total	3	0	0	0	3
	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

Treatment	Response				Total
	0E	1E	2E	3E	
QVA	158	9	0	0	167
	46.20	2.63	0.00	0.00	48.83
	94.61	5.39	0.00	0.00	
	49.69	39.13	0.00	.	
Tio	160	14	1	0	175
	46.78	4.09	0.29	0.00	51.17
	91.43	8.00	0.57	0.00	
	50.31	60.87	100.00	.	
Total	318	23	1	0	342
	92.98	6.73	0.29	0.00	100.00

Treatment	Response				Total
	0E	1E	2E	3E	
QVA	76	22	2	0	100
	42.70	12.36	1.12	0.00	56.18
	76.00	22.00	2.00	0.00	
	53.90	64.71	66.67	.	

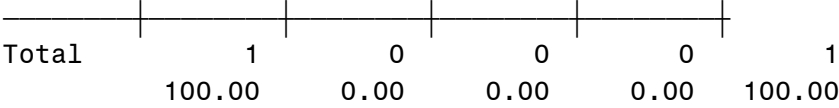
Tio	65	12	1	0	78
	36.52	6.74	0.56	0.00	43.82
	83.33	15.38	1.28	0.00	
	46.10	35.29	33.33	.	
Total	141	34	3	0	178
	79.21	19.10	1.69	0.00	100.00

The FREQ Procedure

Treatment	Response				Total
	0E	1E	2E	3E	
QVA	88	7	1	0	96
	46.56	3.70	0.53	0.00	50.79
	91.67	7.29	1.04	0.00	
	51.46	41.18	100.00	.	
Tio	83	10	0	0	93
	43.92	5.29	0.00	0.00	49.21
	89.25	10.75	0.00	0.00	
	48.54	58.82	0.00	.	
Total	171	17	1	0	189
	90.48	8.99	0.53	0.00	100.00

Treatment	Response				Total
	0E	1E	2E	3E	
QVA	75	20	0	2	97
	37.69	10.05	0.00	1.01	48.74
	77.32	20.62	0.00	2.06	
	48.08	52.63	0.00	66.67	
Tio	81	18	2	1	102
	40.70	9.05	1.01	0.50	51.26
	79.41	17.65	1.96	0.98	
	51.92	47.37	100.00	33.33	
Total	156	38	2	3	199
	78.39	19.10	1.01	1.51	100.00

Treatment	Response				Total
	0E	1E	2E	3E	
QVA	0	0	0	0	0
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	.	.	.	.	
	0.00	.	.	.	
Tio	1	0	0	0	1
	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
	100.00	0.00	0.00	0.00	
	100.00	.	.	.	

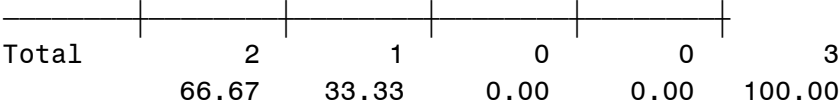


The FREQ Procedure

Treatment	Response				Total
	0E	1E	2E	3E	
QVA	1	1	0	0	2
	20.00	20.00	0.00	0.00	40.00
	50.00	50.00	0.00	0.00	
	50.00	33.33	.	.	
Tio	1	2	0	0	3
	20.00	40.00	0.00	0.00	60.00
	33.33	66.67	0.00	0.00	
	50.00	66.67	.	.	
Total	2	3	0	0	5
	40.00	60.00	0.00	0.00	100.00

Treatment	Response				Total
	0E	1E	2E	3E	
QVA	10	1	0	0	11
	71.43	7.14	0.00	0.00	78.57
	90.91	9.09	0.00	0.00	
	76.92	100.00	.	.	
Tio	3	0	0	0	3
	21.43	0.00	0.00	0.00	21.43
	100.00	0.00	0.00	0.00	
	23.08	0.00	.	.	
Total	13	1	0	0	14
	92.86	7.14	0.00	0.00	100.00

Treatment	Response				Total
	0E	1E	2E	3E	
QVA	2	0	0	0	2
	66.67	0.00	0.00	0.00	66.67
	100.00	0.00	0.00	0.00	
	100.00	0.00	.	.	
Tio	0	1	0	0	1
	0.00	33.33	0.00	0.00	33.33
	0.00	100.00	0.00	0.00	
	0.00	100.00	.	.	



The FREQ Procedure

Summary Statistics for Treatment by Response
Controlling for Stage and ICS

Cochran-Mantel-Haenszel Statistics (Based on Table Scores)

Statistic	Alternative Hypothesis	DF	Value	Prob
1	Nonzero Correlation	1	0.0007	0.9790
2	Row Mean Scores Differ	1	0.0007	0.9790
3	General Association	3	0.6359	0.8882

Total Sample Size = 934