

Clinical Study Report – CSR (Synopsis ICH E3)

Study Title:	Perioperativer Einsatz von Tapentadol – Verträglichkeit, Sicherheit und Auswirkungen auf die postoperative Wiederherstellung und Lebensqualität	
Study Acronym	PATENT	
Study Sponsor-ID	KKS-190	
EudraCT No.	2012-004585-18	
CSR Version	V02F	
CSR Date	24.10.2017	
	Date	Signature
Author Erdmuthe Ronicke Petra Neuser		
Sponsor Philipps-Universität Marburg		
Principal investigator Prof. Dr. Leopold Eberhart		
Statistician Petra Neuser		

Index

1	Name of sponsor	3
2	Name of finished product	3
3	Name of active substance	3
4	Individual study table: referring to part of the dossier (volume, page)	3
5	Title of study	3
6	Investigators	4
7	Study center(s)	4
8	Publication (reference)	4
9	Studied period (years): date of first enrolment, date of last completed	4
10	Phase of development	4
11	Objectives	4
12	Methodology	4
13	Number of patients (planned and analyzed)	4
14	Diagnosis and main criteria for inclusion	4
15	Test product, mode of administration, batch number	4
16	Duration and dose of treatment	5
17	Reference therapy, dose and mode of administration, batch number	5
18	Criteria for evaluation: efficacy, safety	5
18.1	Primary efficacy endpoint	5
18.2	Secondary endpoints	5
18.3	Additional endpoints	6
18.4	Safety endpoints	7
19	Statistical methods	7
20	Analysis populations	8
21	Study discontinuation	10
22	Patient characteristics	12
23	Summary - Conclusions: efficacy results, safety results, conclusion	14
23.1	Efficacy endpoints	14
23.1.1	Primary endpoint	14
23.1.2	Secondary endpoints	24
23.2	Safety	50
23.2.1	Adverse events	50
23.2.2	Adverse reactions	54
23.2.3	Serious adverse events	56
23.3	Indication: Prostatectomy	56
23.3.1	Patient characteristics	56
23.3.2	Primary endpoint	56
23.3.3	Secondary endpoints	56
23.3.4	Safety	58
23.4	Conclusion	59
24	Date of report	59

Clinical Study Report (Synopsis ICH E3)

1 Name of sponsor

Philipps-Universität Marburg
Biegenstraße 10
35032 Marburg

2 Name of finished product

1. Palexia® retard 50 mg (Grünenthal GmbH, Deutschland) - deutsche Marktware
2. Palexia® retard 100 mg (Grünenthal GmbH, Deutschland) - deutsche Marktware
3. Palexia® 50 mg film-coated tablets (Grünenthal England) - englische Marktware

3 Name of active substance

Tapentadol

4 Individual study table: referring to part of the dossier (volume, page)

n.a.

5 Title of study

Perioperativer Einsatz von Tapentadol – Verträglichkeit, Sicherheit und Auswirkungen auf die postoperative Wiederherstellung und Lebensqualität

Randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich der Schmerztherapie mit Tapentadol gegenüber reinen Opioidrezeptoragonisten

Version / Datum: V05 F / 07. Juli 2015

Datum der BOB Genehmigung:	27.08.2013 (Protokollversion V03F)	
BOB Vorlagen Nummer	4039137	
Ggf. Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V		
Protokollkorrektur (Protokollversion V04F)	Kenntnisnahme am:	05.11.2013
Amendment 1 (Protokollversion V05F)	genehmigt am:	24.07.2015
Anzeige Studienende	erfolgte am:	21.12.2016
Datum Zustimmung der Ethikkommission	13.06.2013 (Protokollversion V03F)	
Aktenzeichen der zuständigen EK Marburg	232/12 A-ff(Mono)	
Ggf. Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V		
Protokollkorrektur (Protokollversion V04F)	Kenntnisnahme am:	29.10.2013
Amendment 1 (Protokollversion V05F)	genehmigt am	10.07.2015
Anzeige Studienende	erfolgte am	21.12.2016

Beschreibung Protokollkorrektur:
Korrekturen von Formalmängeln

Beschreibung Amendment 1

Indikation: Reduktion auf eine Indikation (Hysterektomie), dadurch fiel auch die Stratifizierung weg

Die geplante Anzahl der Patienten wurde von 150 auf 120 reduziert

Das EKG vor OP entfällt aufgrund aufwändiger OP Hygiene.

6 Investigators

Prof. Dr. Leopold Eberhart
Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstraße 1, 35043 Marburg
Tel.: 06421 - 58 62 945
Fax: 06421 - 58 65 898
E-Mail: eberhart@staff.uni-marburg.de

7 Study center(s)

Monozentrisch

8 Publication (reference)

Geplant

9 Studied period (years): date of first enrolment, date of last completed

FPFV 10.06.2014
LPLV 02.09.2016

10 Phase of development

Phase II

11 Objectives

Primär: die Beurteilung der Schmerztherapie mit Tapentadol hinsichtlich der Auswirkung auf postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV), geringere Inzidenz wie auch Schwere dieser, aber auch anderer opioidtypischen Nebenwirkungen
Als weitere Zielgrößen werden die Dauer der Opioidschmerztherapie und der Bedarf an Nar-koosedikamenten sowie entsprechende Sicherheitsparameter ausgewertet.

12 Methodology

monozentrisch, offen, randomisiert, kontrolliert

13 Number of patients (planned and analyzed)

Geplante Patientenzahl: n=120
Analysierte Patientenzahl: n=116

14 Diagnosis and main criteria for inclusion

Diagnose:

Frauen, die sich einer Gebärmutterentfernung unterziehen

Einschlusskriterien:

- elektive Operation
- ASA 1-3
- mindestens 18 Jahre alt
- Geschäftsfähigkeit
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung des Patienten

15 Test product, mode of administration, batch number

Die Medikamente werden oral eingenommen.

Chargen-Nr.:

Palexia 50 mg: 107E08

Palexia retard 50 mg: 223E01, 653G02

Palexia retard 100 mg: 166E01, 307F04, 307F04, 601G02, 630G02

16 Duration and dose of treatment

Das Prüfpräparat retardiertes Tapentadol wird ca. 2 h vor der Operation oral eingenommen, in einer Dosis von 200mg.

Postoperativ kann zusätzlich alle 30 Minuten bei mittelstarken oder starken Schmerzen das Prüfpräparat unretardiertes Tapentadol als analgetische Bedarfsmedikation in einer Dosis von 50 mg eingenommen werden.

Sollte dies nicht zu einer ausreichenden Schmerzreduktion führen, kann über eine PCA-Pumpe intravenöses Morphin als analgetische Rescue-Medikation angefordert werden.

Nach einem jeweils 12-stündigen Beobachtungsintervall erfolgt die nächste Basisedikation mit retardiertes Tapentadol anhand eines adaptiven Dosieralgorithmus in Abhängigkeit von der im zurückliegenden Dosierungsintervall angeforderten Tapentadoldosis / Opioiddosis (analgetische Bedarfsmedikation + Rescue-Medikation).

Die Untersuchung endet, wenn der Patient über 12 Stunden kein Tapentadol (retardiert oder unretardiert) und keine anderen Opiode mehr benötigt hat.

17 Reference therapy, dose and mode of administration, batch number

Patienten, die im Randomisierungsverfahren der Kontrollgruppe zugeteilt wurden, erhalten die in der derzeitigen Schmerz-SOP für die Klinik Gynäkologie (Patientinnen mit Hysterektomie), festgelegte analgetische Standardtherapie. Diese umfasst eine patienten-kontrollierte Analgesie mit intravenösem Morphin.

Die Untersuchung endet, wenn der Patient über 12 Stunden kein Morphin und keine anderen Opiode mehr benötigt hat.

Die Referenztherapie wurde mit einem Non-IMP durchgeführt, deshalb existiert dafür keine Drug Accountability.

18 Criteria for evaluation: efficacy, safety

18.1 Primary efficacy endpoint

Kumulativer Simplified PONV Impact Scale Score

Die Simplified PONV Impact Scale ist ein quantitatives Maß zur Erfassung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen in einem bestimmten Zeitintervall. Der dazugehörige Fragebogen umfasst 2 Fragen. Die erste Frage bezieht sich auf die Häufigkeit des Auftretens von Erbrechen bzw. Würgen und ist auf einer 4-stufigen Likert-Skala (0 bis 3) zu beantworten. Die zweite Frage berücksichtigt das Ausmaß, in dem sich der Patient durch Auftreten von Übelkeit in seiner postoperativen Genesung beeinträchtigt fühlt, und ist auf einer 4-stufigen Likert-Skala (0 bis 3) zu beantworten. Der Simplified PONV Impact Scale Score ergibt sich aus der Addition der Scores beider Fragen. Die Autoren der Originalpublikationen definieren einen Summenscore von ≥ 5 als klinisch signifikant. Für diese Untersuchung wird davon abgewichen und bereits ein Schwellenwert von 3 als relevante Beschwerden definiert. Der *kumulative Simplified PONV Impact Scale Score* wird über einen Zeitraum von 48 Stunden als "area under the curve" (AUC) ermittelt.

18.2 Secondary endpoints

Opioidassoziierte Nebenwirkungen (SDS)

Zur Operationalisierung der opioidassoziierten Nebenwirkungen soll die opioidbezogene Symptom Distress Scale (SDS-Skala) eingesetzt werden. Bei diesem Fragebogen werden insgesamt 12 opioidassoziierte Symptome abgefragt (Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Miktionsprobleme, Konzentrationsprobleme, Müdigkeit, Schwindel, Verwirrtheit, Erschöpfung, Juckreiz, trockener Mund, Kopfschmerzen). Für jedes Symptom werden 3 Dimensionen abgefragt: Häufigkeit, Schweregrad sowie die individuelle Belastung seitens der Patienten. Die Häufigkeit (selten, gelegentlich, häufig, fast kontinuierlich) wird ebenso wie der Schweregrad der Nebenwirkung (geringgradig, moderat, schwer, sehr schwer) mit einer vierstufigen Likert-Skala (1 - 4) abgefragt. Die subjektive Belastung der Patienten durch die Nebenwirkung wird fünfstufig erfasst (überhaupt nicht, ein bisschen, etwas, ziemlich, erheblich). Diese fünf Stufen werden zur Auswertung auf eine 4-Punkte-Skala umgerechnet (entsprechend beträgt der

Punktwert für die 5 Schweregrade 0,8 - 1,6 - 2,4 - 3,2 - 4,0). Der durchschnittliche SDS-Score für jedes Symptom wird dabei als Mittelwert dieser 3 Dimensionen berechnet.

Zufriedenheit und Aktivitätsniveau (HORQ)

Der HORQ-Fragebogen umfasst je eine Frage zur Zufriedenheit (7-stufige Likert-Skala von 1 bis 7), zum maximalen Aktivitätsniveau (5-stufige Likert-Skala von 1 bis 5) sowie zur prozentualen Aktivität (100 % entspricht der normalen Aktivität außerhalb des Krankenhauses).

Wohlbefinden während der perioperativen Phase des Krankenhausaufenthaltes (PPP33)

Die Patientenbeurteilung der perioperativen Phase erfolgt anhand des PPP33-Fragebogens. Dabei handelt es sich um einen in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie im Routinebetrieb verwendeten Patientenfragebogen, der für eine Befragung zwischen 24 und 48 Stunden nach einer Operation evaluiert ist. Der Fragebogen umfasst 33 Fragen, die auf einer 4-stufigen Likert-Skala (1 - 4) beantwortet werden und 8 Dimensionen des perioperativen Wohlbefindens zugeordnet werden können. Die Auswertung erfolgt - wie in der einschlägigen Literatur beschrieben - nach Umkodierung als Summenscore und als Berechnung der acht Einzeldimensionen.

Der **PPP16-FT-Fragebogen** (Re-Testvariante des PPP33-Fragebogens) beinhaltet die Fragen zur Berechnung der Dimensionen „Patientenautonomie“, „körperliche Beschwerden“, „Schmerzen“ sowie „Ruhe/Regeneration“. Dabei handelt es sich um die Fragen mit den Nummern 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 des PPP33-Fragebogens, die in der postoperativen Phase mehrfach gefragt werden können. Es wird von einer klinisch relevanten Veränderung der durch die Patienten vorgenommenen Einschätzung ausgegangen, wenn sich der PPP16-FT Summenscore bzw. die Einzeldimensionen um 5 Punkte, mindestens aber um eine halbe Standardabweichung des Ausgangswerts geändert hat bzw. haben.

Verbrauch an Basis-, Bedarfs- und Rescue-Medikation

Schmerzmessung

Die Algesimetrie wird mit Hilfe einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz) für ein bestimmtes Zeitintervall durchgeführt. Der *kumulative NRS Score* wird über einen Zeitraum von 48 Stunden als AUC ermittelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12-Fragebogen)

Die Patienten beantworten den Short-Form-12-Questionnaire und dokumentieren damit den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand in der letzten Zeit. Der SF-12 enthält 12 Fragen, die acht Dimensionen von Gesundheit abdecken.

18.3 Additional endpoints

Bedarf an Narkosemedikamenten (bei BIS-gesteuerter Anästhesie mit Zielwert: BIS-Index: 40-60)

Anhand der Dokumentation des Narkoseverlaufs wird der Bedarf an Anästhetika ermittelt, der zur Aufrechterhaltung einer standardisierten Narkosetiefe (definiert als BIS-Wert zwischen 40 und 60) erforderlich ist.

Dauer der Opioidaufnahme

Es wird dokumentiert, wie lange die Studienpatienten noch Opioiden einnehmen. Dies kann ein Zeitpunkt sein, der nach Beendigung des interventionellen Teils der Untersuchung liegt.

Risiko für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (Apfel-Score)

Dazu werden neben dem Geschlecht des Patienten Fragen nach Übelkeit und Erbrechen bei früheren Narkosen (PONV), dem Vorliegen von Reisekrankheit, Rauchgewohnheiten sowie dem vermuteten Bedarf an postoperativen Opioiden (bei der intendierten OP-Indikation

durchweg vorhanden; entfällt daher) gestellt. Für das Vorliegen eines jeden Risikofaktors (weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, positive PONV-Anamnese oder Reisekrankheit, postoperative Opioidmedikation) wird ein Risikopunkt vergeben. Die prognostizierte PONV-Inzidenz beträgt:

- 10% für 0 Faktoren
- 21% für 1 Faktor
- 39% für 2 Faktoren
- 61% für 3 Faktoren
- 79% für alle 4 Faktoren

18.4 Safety endpoints

- Adverse Event (AE)
- Adverse Reaction (AR)
- Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Reaction (SAR)

19 Statistical methods

Die Berechnung des primären Endpunkts "kumulativer Simplified PONV Impact Scale Score über 48 Stunden postoperativ" wurde als "area under the curve" (AUC) ermittelt. Zu jeder Visite bezieht sich der Simplified PONV Impact Scale Score (PONV) auf den Zeitraum seit der letzten Befragung bzw. der letzten durchgeführten PONV-Messung. Bei der ersten Befragung ist der Zeitraum seit Operationsende gemeint. Die AUC wurde mit Hilfe der Rechteckregel ermittelt, d. h. durch Multiplikation des PONV mit der entsprechenden Zeitdauer. Eine fehlende PONV-Messung zu Visite 8 (48 Stunden postoperativ) wurde sowohl nach der „Last Observation Carried Forward (LOCF)“- als auch nach der „Worst Observation Carried Forward (WOCF)“-Imputationsmethode ersetzt, falls keine weiteren Messungen existierten. Damit für alle Patientinnen dieselbe Zeitdauer zur Berechnung der AUC herangezogen werden konnte, wurde jeweils das letzte Zeitintervall dahingehend "korrigiert", dass insgesamt 48 Stunden erreicht wurden.

Der kumulative NRS Score zur Schmerzmessung ist analog zum primären Endpunkt definiert und wurde nach derselben Vorgehensweise ausgewertet.

Fehlende Werte wurden nur zur Berechnung der AUC für den primären Endpunkt und den kumulativen NRS Score ersetzt. Die jeweils in die Auswertungen eingegangenen Beobachtungen sind angegeben.

Alle Analysen wurden mit der SAS Software Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

20 Analysis populations

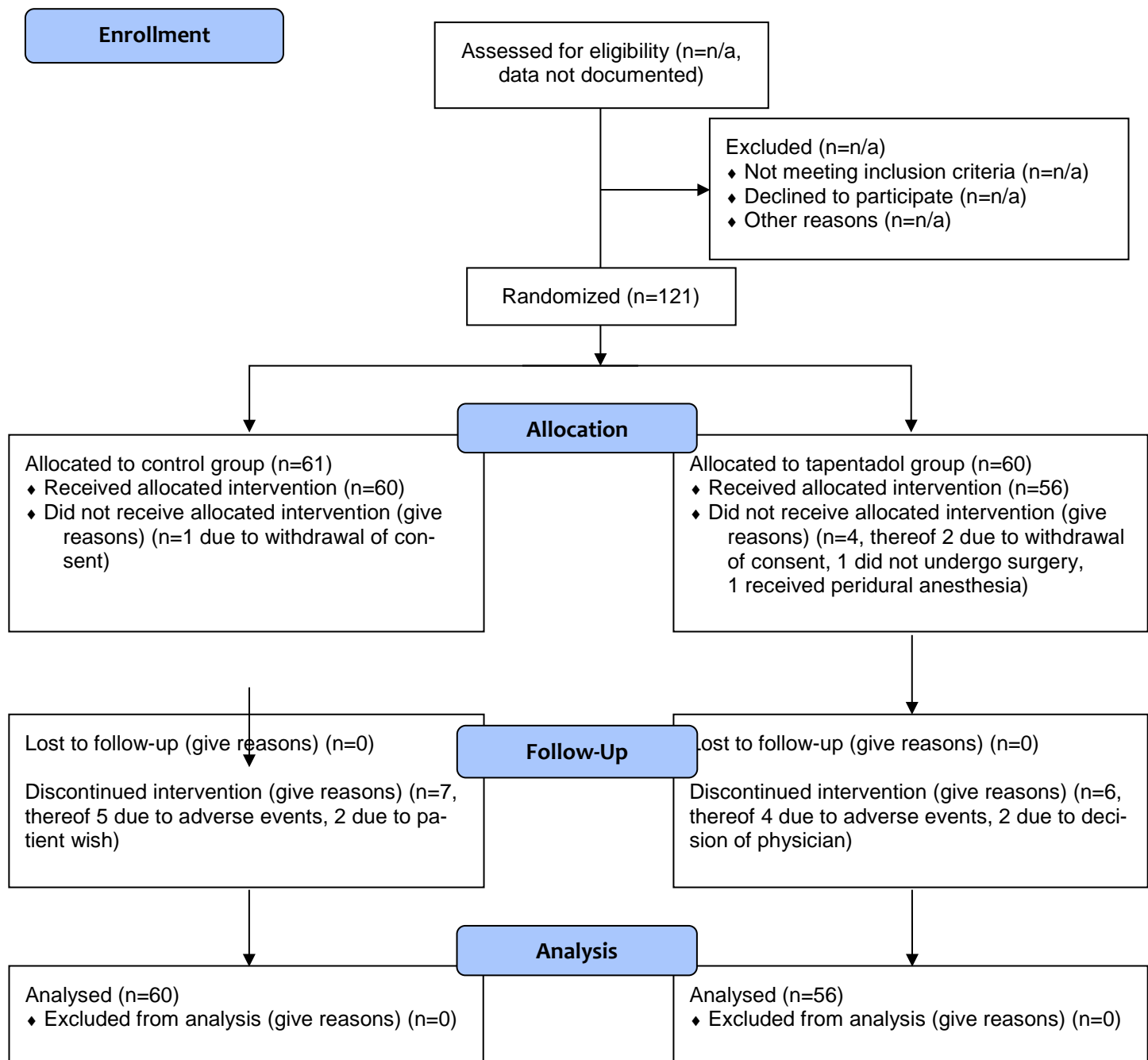


Figure 1. CONSORT Flow Diagram

Datenbankschluss: 21.12.2016

Indikation: Hysterektomie**Table 1.** Analysepopulationen

Anzahl Patientinnen	Kontroll- gruppe	Tapentadol- gruppe	Total
Randomisiert	60	60	120
Nur Screening durchgeführt	1	4	5
Intention-to-Treat (ITT) Population	59	56	115
Für primären Endpunkt relevante Protokollverletzungen			
- Zu kurz dokumentiert wegen Studienabbruchs	5	3	8
- Zu kurz dokumentiert, da kein 12 h opioidfreies Intervall erreicht wurde	3	1	4
- Zu kurz dokumentiert, da minimale Studiendauer von 36 Stunden nicht eingehalten wurde (12 h opioidfreies Intervall bereits nach 24 Stunden erreicht)	1	1	2
- Keine Studienmedikation (Etoricoxib, Palexia® retard) als Prämediation erhalten	3	1	4
- Verspäteter Beginn mit Basisanalgesie zu Visite 6	4	1	5
3 Patientinnen haben jeweils 2 Protokollverletzungen			
Per-Protokoll (PP) Population	46	49	95
Safety Population	59	56	115

Indikation: Prostataktomie

Ein Patient wurde in die Kontrollgruppe randomisiert und hat die Intervention erhalten. Die Auswertung hierfür erfolgt separat (s. Kapitel 23.3)

21 Study discontinuation

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Gründe und Zeitpunkte des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie.

Table 2. Studienabbruch

PatID	Adverse Event	AE description	AE No.	Withdrawal IC	Patient wish	Lost to Follow-up	Other reason	Reason
1	Yes	Pat. konnte mit Studienmedikation nicht ausreichend schmerzfrei eingestellt werden	2					
2	Yes	Pat war durch Studienmedikation nicht schmerzfrei zu bekommen	7					
3	Yes	Starke Übelkeit und Schwindel	1					
4	Yes	allergische Reaktion Unterarm	1					
5	Yes	Wegen andauernder Übelkeit Studie beendet	2					
6	Yes	Nachresektion	1					
7	Yes	Starke Übelkeit auf Palexia retard.	1					
8	Yes	Patientin meinte Morphin helfe nicht	1					
9	Yes	Nachoperation bei starker Nachblutung	1					
10			.	Yes				
11			.	Yes	Yes			
12			.	Yes	Yes			
13			.	Yes				
14			.				Yes	Abbruch der Studie durch Oberärztin der Gynäkologie
15			.				Yes	Studie durch Oberarzt der Gynäkologie beendet
16			.				Yes	Pat. erhielt PDK
17			.			Yes		
18			.		Yes			

PatID	Date AE	Date With- drawal	Date Patient wish	Date Lost to FU	Date Other reason	Date Rando- mization	Date last PONV*	Visit last PONV*	Group	Reason for not receiving intervention
1	15JUN2014	11JUN2014	15JUN2014	9	Control	
2	07NOV2014	03NOV2014	07NOV2014	9	Tapentadol	
3	05DEC2014	02DEC2014	05DEC2014	8	Tapentadol	
4	15APR2015	13APR2015	15APR2015	6	Control	
5	16OCT2015	13OCT2015	16OCT2015	8	Tapentadol	
6	10MAR2016	09MAR2016	10MAR2016	5	Control	
7	12MAR2016	09MAR2016	11MAR2016	7	Tapentadol	
8	24MAR2016	22MAR2016	24MAR2016	7	Control	
9	03MAY2016	02MAY2016	03MAY2016	4	Control	
10	.	28NOV2014	.	.	.	27NOV2014	.	.	Control	Patient hat Einverständnis am 28.11.14 zurückgezogen
11	.	05MAR2015	05MAR2015	.	.	27FEB2015	05MAR2015	6	Control	
12	.	27MAY2015	27MAY2015	.	.	26MAY2015	.	.	Tapentadol	Pat. hat ihr Einverständnis zurückgezogen
13	.	17JUN2015	.	.	.	16JUN2015	.	.	Tapentadol	Pat. hat Einverständnis am 17.06. zurückgezogen
14	16JUL2014	04JUL2014	16JUL2014	6	Tapentadol	
15	22AUG2014	19AUG2014	21AUG2014	7	Tapentadol	
16	08FEB2016	04FEB2016	.	.	Tapentadol	Patientin bekam PDK!
17	.	.	.	24JUN2016	.	24JUN2016	.	.	Tapentadol	Pat. hat OP abgesagt
18	.	.	01SEP2016	.	.	25AUG2016	01SEP2016	8	Control	

*PONV = simplified postoperative nausea and vomiting impact scale

22 Patient characteristics

Table 3. Patientencharakteristika

		Group	
		Control	Tapentadol
ASA status			
ASA 1	Percent	23.7 %	28.6 %
ASA 2	Percent	72.9 %	67.9 %
ASA 3	Percent	3.4 %	3.6 %
Smoking status			
Non-smoker	Percent	74.6 %	80.4 %
Smoker	Percent	25.4 %	19.6 %
Apfel score			
39 %	Percent	18.6 %	12.5 %
61 %	Percent	64.4 %	57.1 %
79 %	Percent	16.9 %	30.4 %
Age, y	Min	35.0	27.0
	Max	76.0	78.0
	Median	48.0	50.0
	Mean	50.5	52.0
	Std	9.8	11.2
Height, cm	Min	142.0	156.0
	Max	180.0	185.0
	Median	167.0	165.5
	Mean	166.8	165.8
	Std	7.0	6.3
Weight, kg	Min	45.0	50.0
	Max	156.0	127.0
	Median	70.0	72.0
	Mean	76.9	76.3
	Std	21.8	16.1
Body mass index, kg/m ²	Min	17.8	17.9
	Max	61.0	43.9
	Median	26.4	26.2
	Mean	27.7	27.7
	Std	8.2	5.6
Number of patients		59	56

Table 4. Körperliche Untersuchung bei Screening

	Group	
	Control	Tapentadol
Clinically noticeable result		
Adipositas	4	4
Muskeltrophie li. Bein	1	.
Verbrennungsnarben	.	1
Z.n. Herz-OP	1	.
Z.n. Mastektomie	.	1
starke Parodontose	1	.
Total number of patients	7	6

115 Patientinnen litten zum Zeitpunkt der Anamnese unter Erkrankungen, davon waren 82 Patientinnen in Behandlung.

Table 5. Aktuelle und zurückliegende Erkrankungen

		Group	
		Control	Tapentadol
Current morbidity	Morbidity under treatment		
Yes	Yes	89	84
	No	123	130
No	Yes	3	4
	No	98	114
Total number of morbidities		313	332

23 Summary - Conclusions: efficacy results, safety results, conclusion

23.1 Efficacy endpoints

23.1.1 Primary endpoint

23.1.1.1 Intention-to-treat analysis according to the Last Observation Carried Forward (LOCF) imputation method

Table 6. Primärer Endpunkt - statistische Kennzahlen (ITT LOCF)

		Group	
		Control	Tapentadol
Cumulative simplified PONV score over 48 h after premedication (Visit M) as AUC	Min	0.0	0.0
	Max	156.0	103.2
	Median	0.0	0.0
	Mean	9.7	15.9
	Std	26.6	28.7
Number of patients		59	56

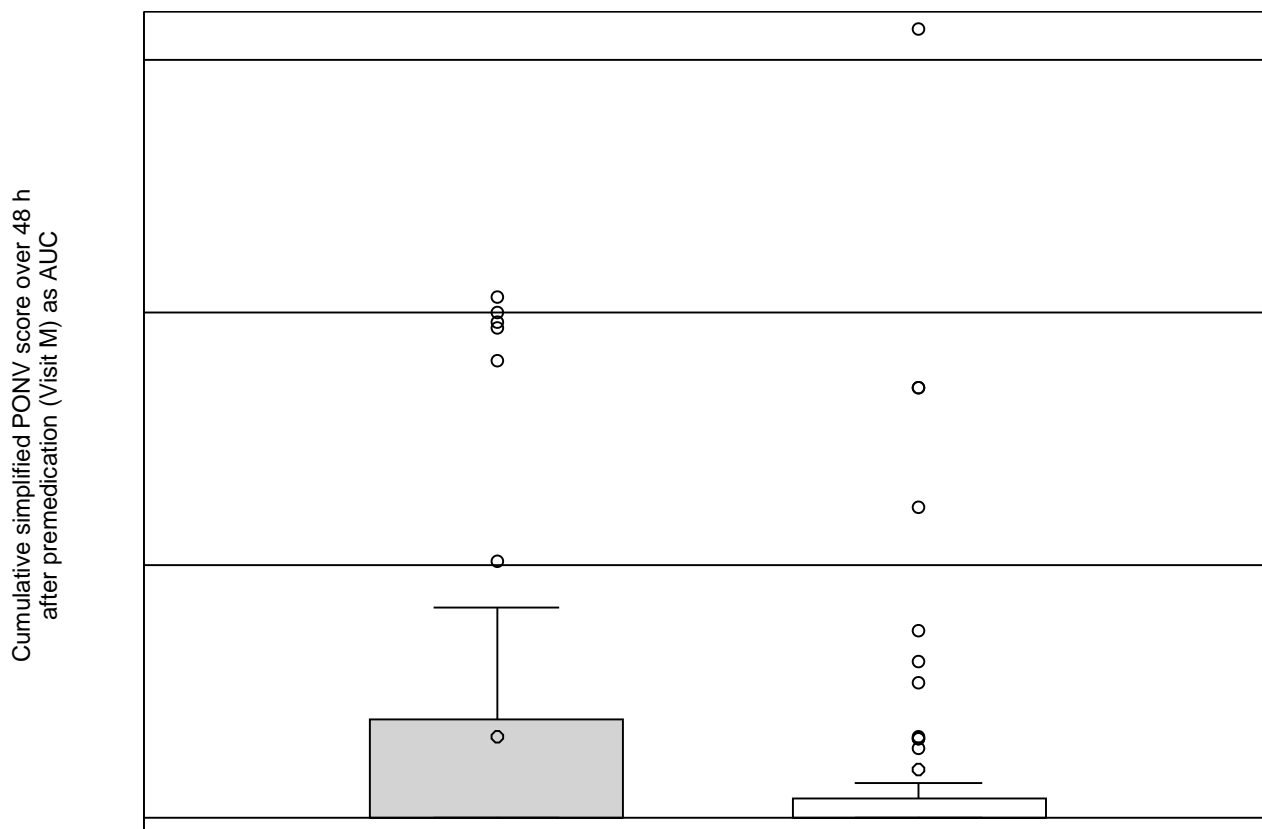


Figure 2. Primärer Endpunkt - Box-and-Whisker-Plot (ITT LOCF)

Die Unterschiede zwischen den kumulativen simplified PONV impact scale scores über 48 Stunden postoperativ in beiden Gruppen sind statistisch nicht signifikant (zweiseitiger Mann-Whitney U-Test: p-Wert= 0.0975). Der Hodges-Lehmann Schätzer für den Gruppenunterschied beträgt 0, das dazugehörige 95 % Konfidenzintervall beinhaltet nur den Wert 0.

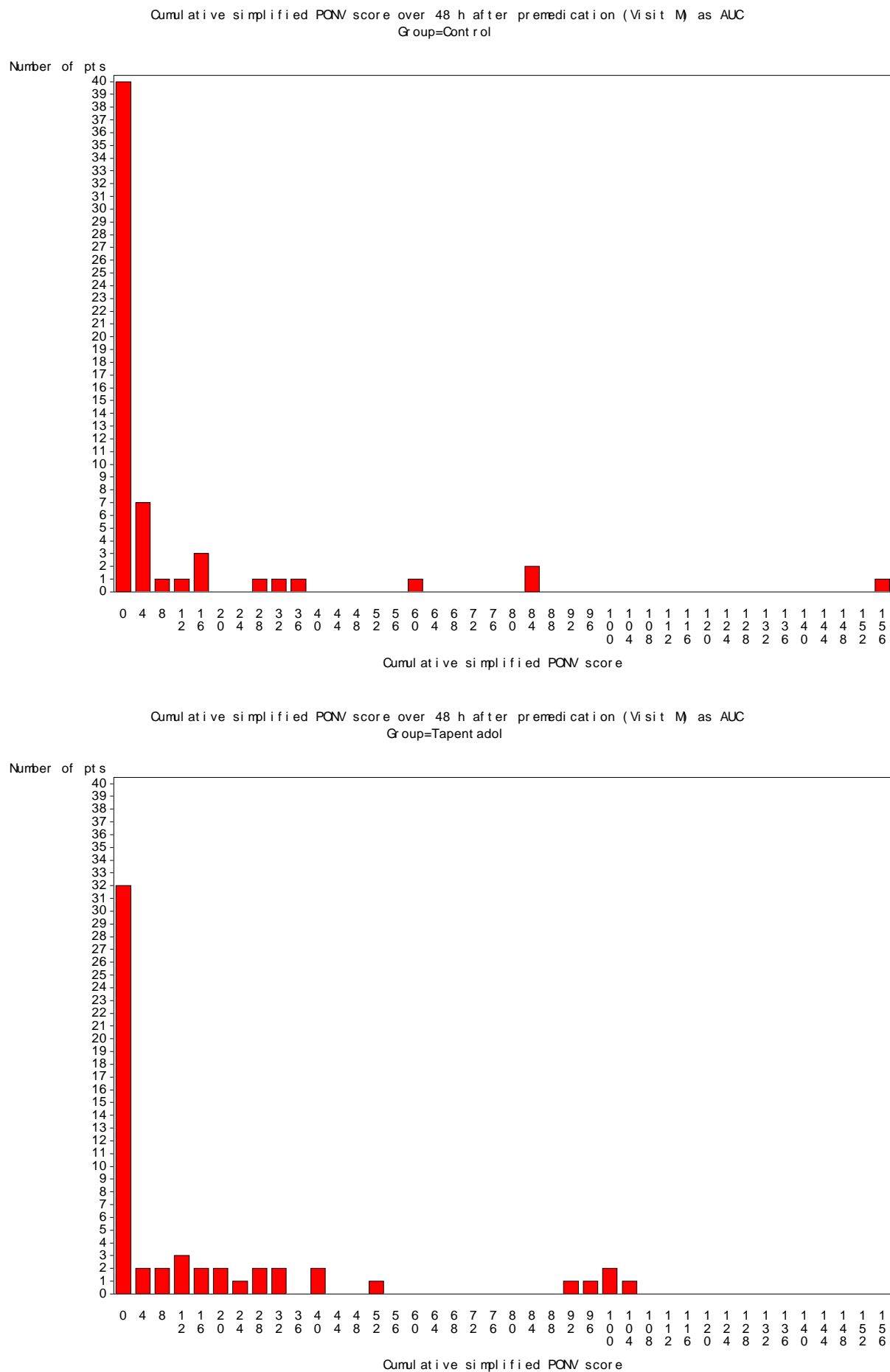
**Figure 3.** Primärer Endpunkt - Verteilung je Gruppe (ITT LOCF)

Table 7. Simplified PONV score - Häufigkeiten je Visite (ITT LOCF)

	Group													
	Control							Tapentadol						
	Visit							Visit						
	2	3	4	5	6	7	8	2	3	4	5	6	7	8
PONV														
0	54	51	42	46	49	49	45	50	52	43	49	43	45	42
1	3	1	1	5	4	2	1	2	1	1	5	5	3	4
2	.	1	1	3	.	.	.	1	1	.	.	5	2	.
3	1	1	.	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2
4	.	1	.	1	2	1	.	1	.	.	.	1	1	1
5	1	.	1	.
6	1	1	1	1	.
Mean	0.10	0.18	0.07	0.32	0.37	0.28	0.09	0.20	0.16	0.09	0.23	0.50	0.46	0.29
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Number of patients	58	55	44	56	57	54	47	55	56	45	56	56	54	49

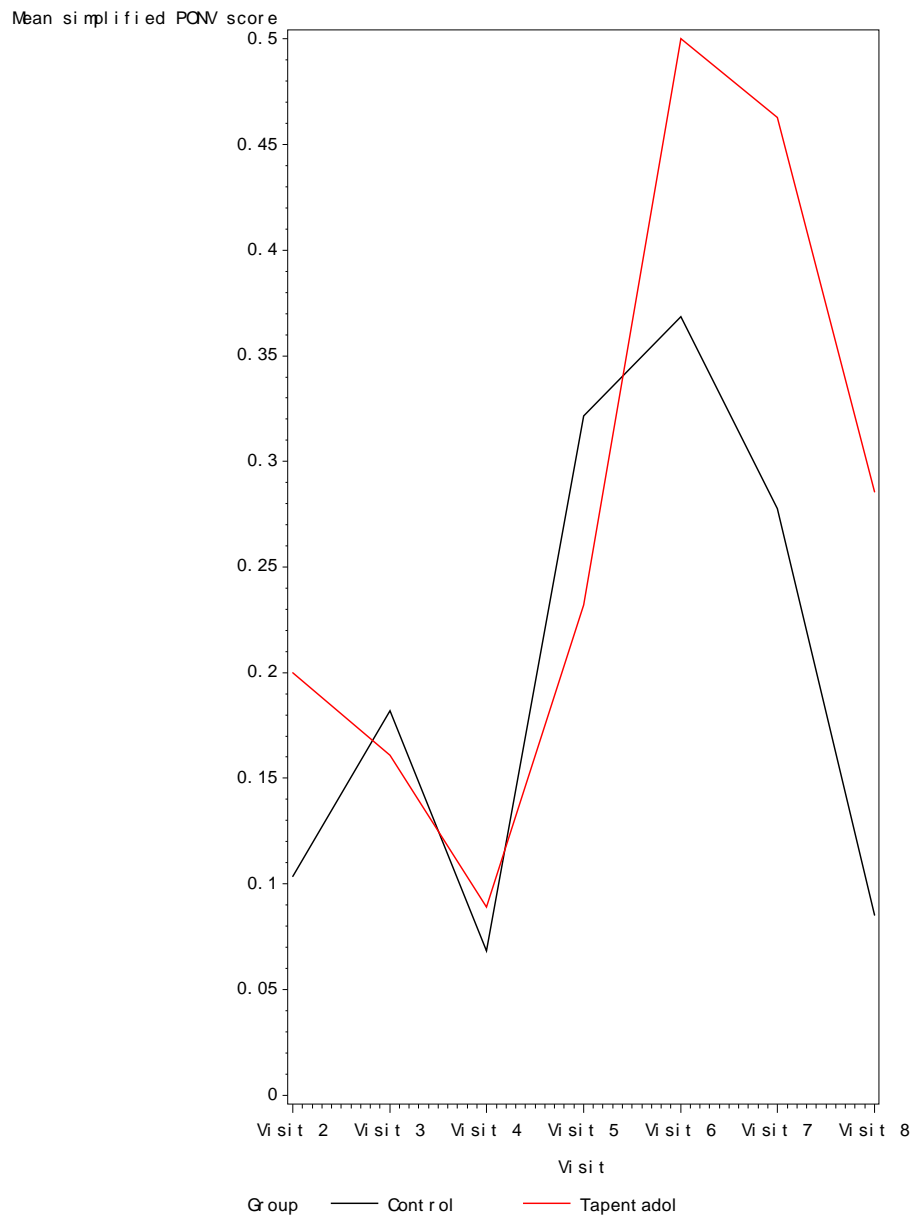


Figure 4. Simplified PONV score - Mittelwert je Visite (ITT LOCF)

23.1.1.2 Intention-to-treat analysis according to the Worst Observation Carried Forward (WOCF) imputation method

Table 8. Primärer Endpunkt - statistische Kennzahlen (ITT WOCF)

		Group	
		Control	Tapentadol
Cumulative simplified PONV score over 48 h after premedication (Visit M) as AUC	Min	0.0	0.0
	Max	156.0	103.2
	Median	0.0	0.0
	Mean	10.7	16.8
	Std	27.1	29.5
Number of patients		59	56

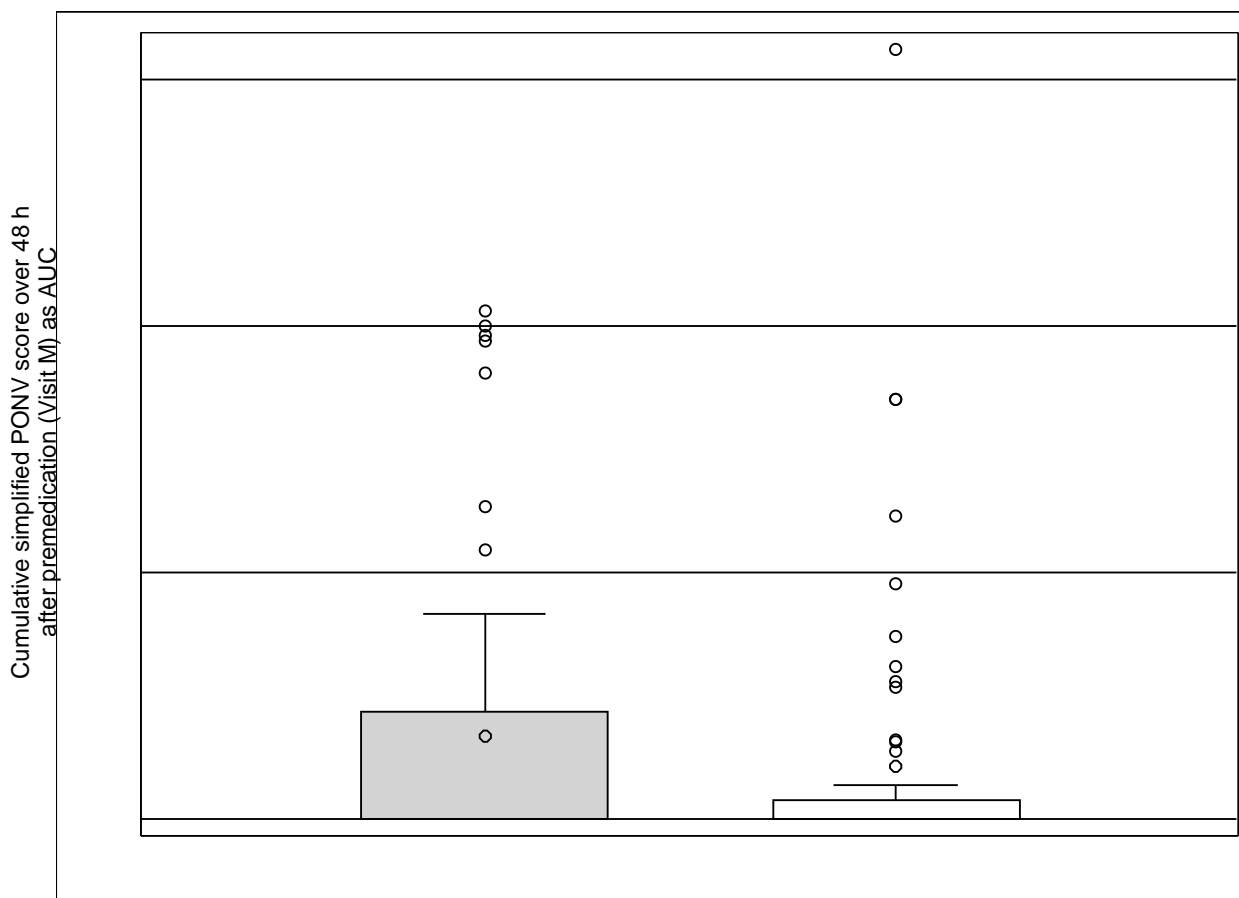


Figure 5. Primärer Endpunkt - Box-and-Whisker-Plot (ITT WOCF)

Die Unterschiede zwischen den kumulativen simplified PONV impact scale scores über 48 Stunden postoperativ in beiden Gruppen sind statistisch nicht signifikant (zweiseitiger Mann-Whitney U-Test: p-Wert= 0.1215). Der Hodges-Lehmann Schätzer für den Gruppenunterschied beträgt 0, das dazugehörige 95 % Konfidenzintervall beinhaltet nur den Wert 0.

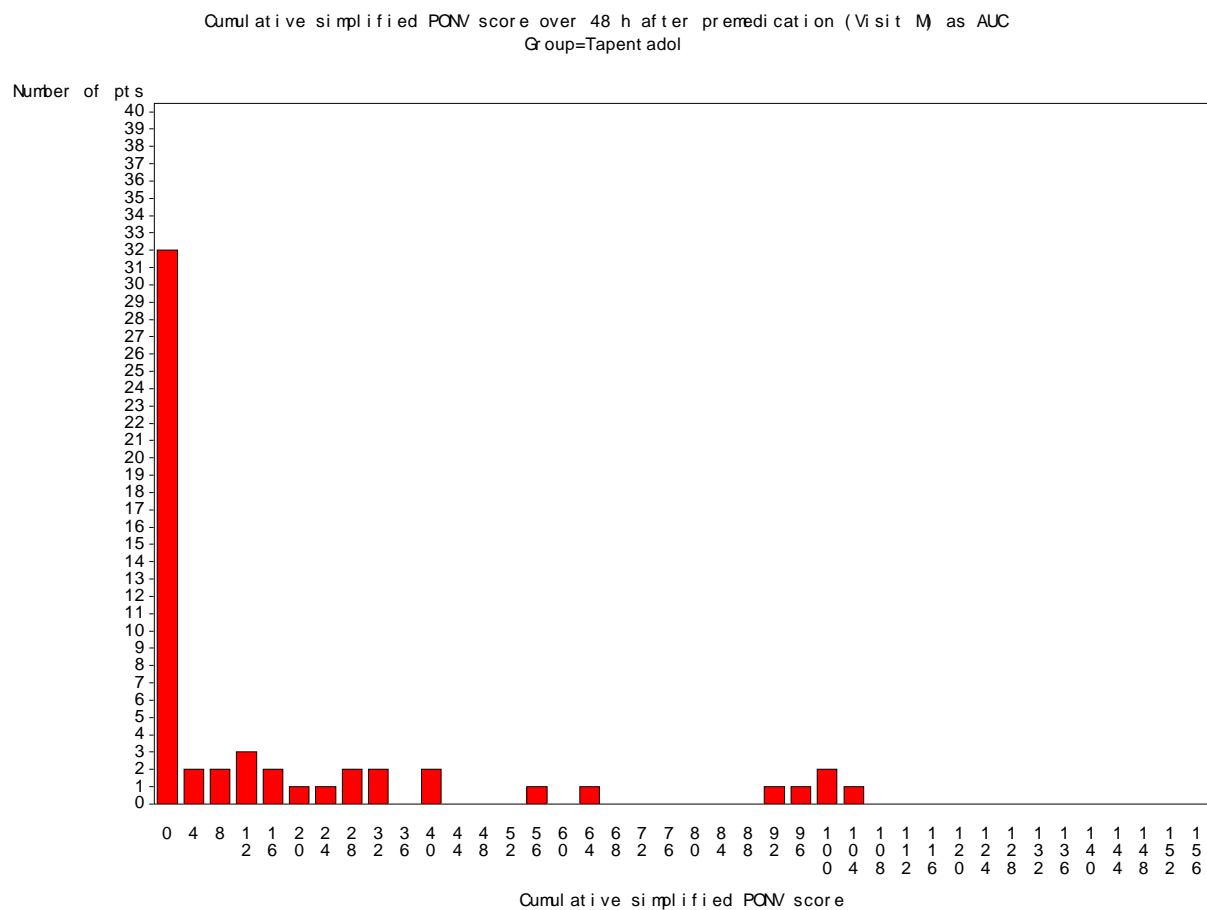
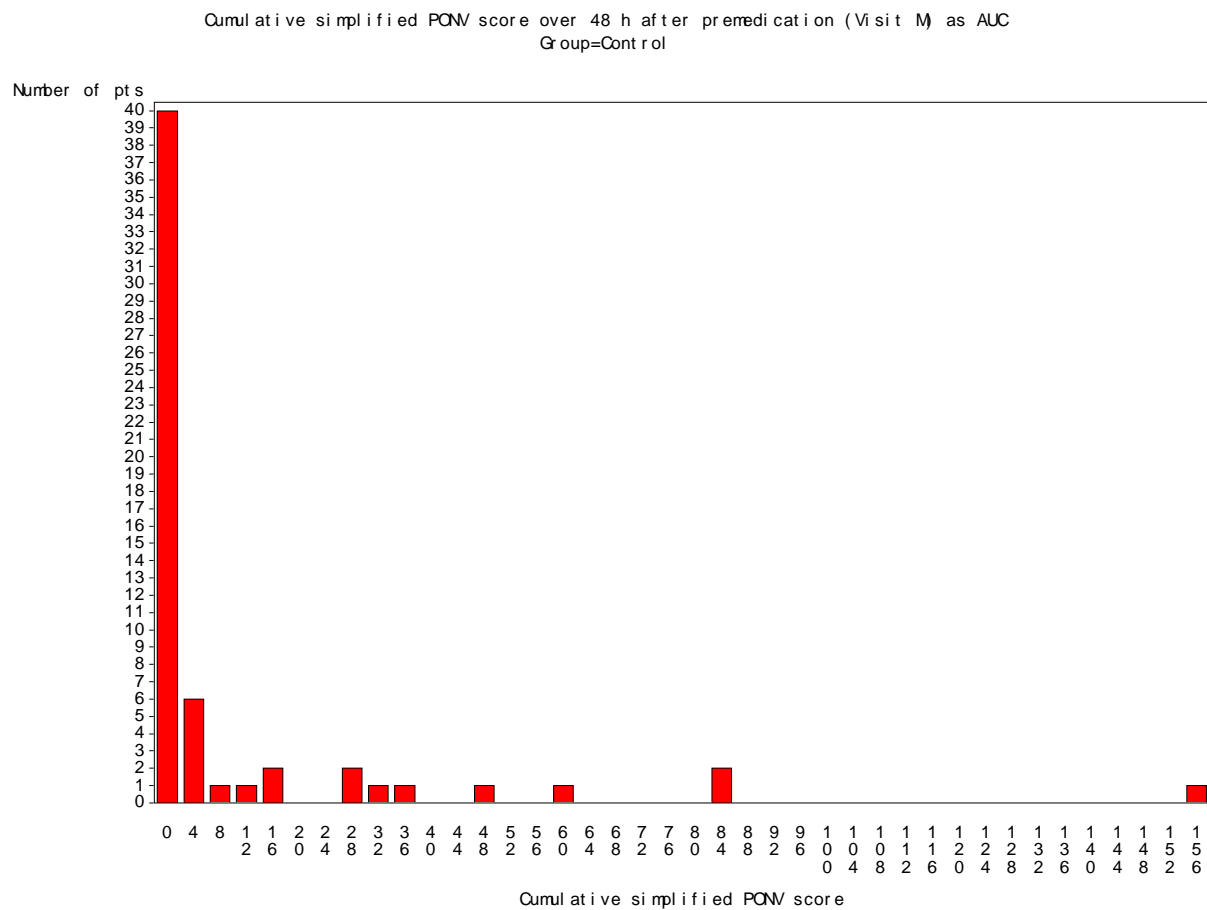
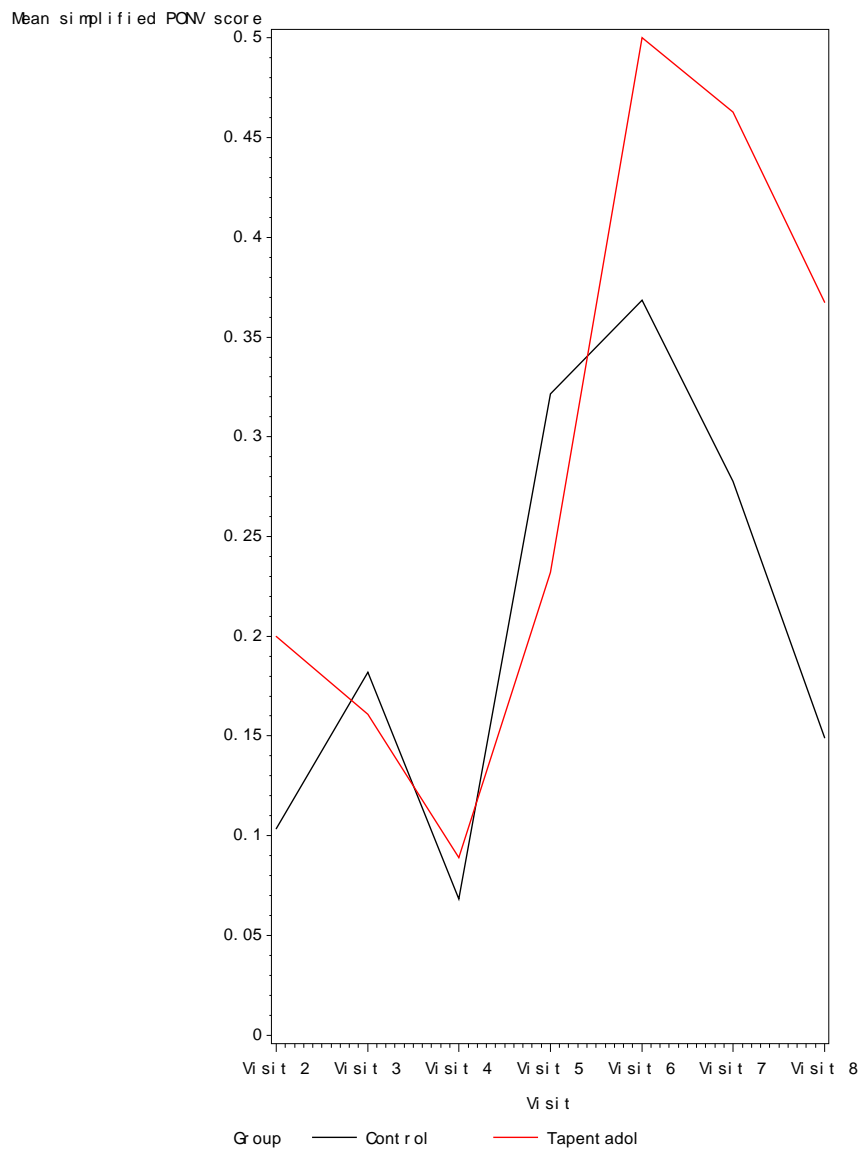


Figure 6. Primärer Endpunkt - Verteilung je Gruppe (ITT WOCF)

Table 9. Simplified PONV score - Häufigkeiten je Visite (ITT WOCF)

	Group													
	Control							Tapentadol						
	Visit							Visit						
	2	3	4	5	6	7	8	2	3	4	5	6	7	8
PONV														
0	54	51	42	46	49	49	43	50	52	43	49	43	45	41
1	3	1	1	5	4	2	2	2	1	1	5	5	3	3
2	.	1	1	3	.	.	1	1	1	.	.	5	2	1
3	1	1	.	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	3
4	.	1	.	1	2	1	.	1	.	.	.	1	1	1
5	1	.	1	.
6	1	1	1	1	.
Mean	0.10	0.18	0.07	0.32	0.37	0.28	0.15	0.20	0.16	0.09	0.23	0.50	0.46	0.37
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Number of patients	58	55	44	56	57	54	47	55	56	45	56	56	54	49

**Figure 7.** Simplified PONV score - Mittelwert je Visite (ITT WOCF)

23.1.1.3 Per protocol analysis

Table 10. Primärer Endpunkt - statistische Kennzahlen (PP)

		Group	
		Control	Tapentadol
Cumulative simplified PONV score over 48 h after premedication (Visit M) as AUC	Min	0.0	0.0
	Max	156.0	103.2
	Median	0.0	0.0
	Mean	10.5	14.7
	Std	28.8	27.4
Number of patients		46	49

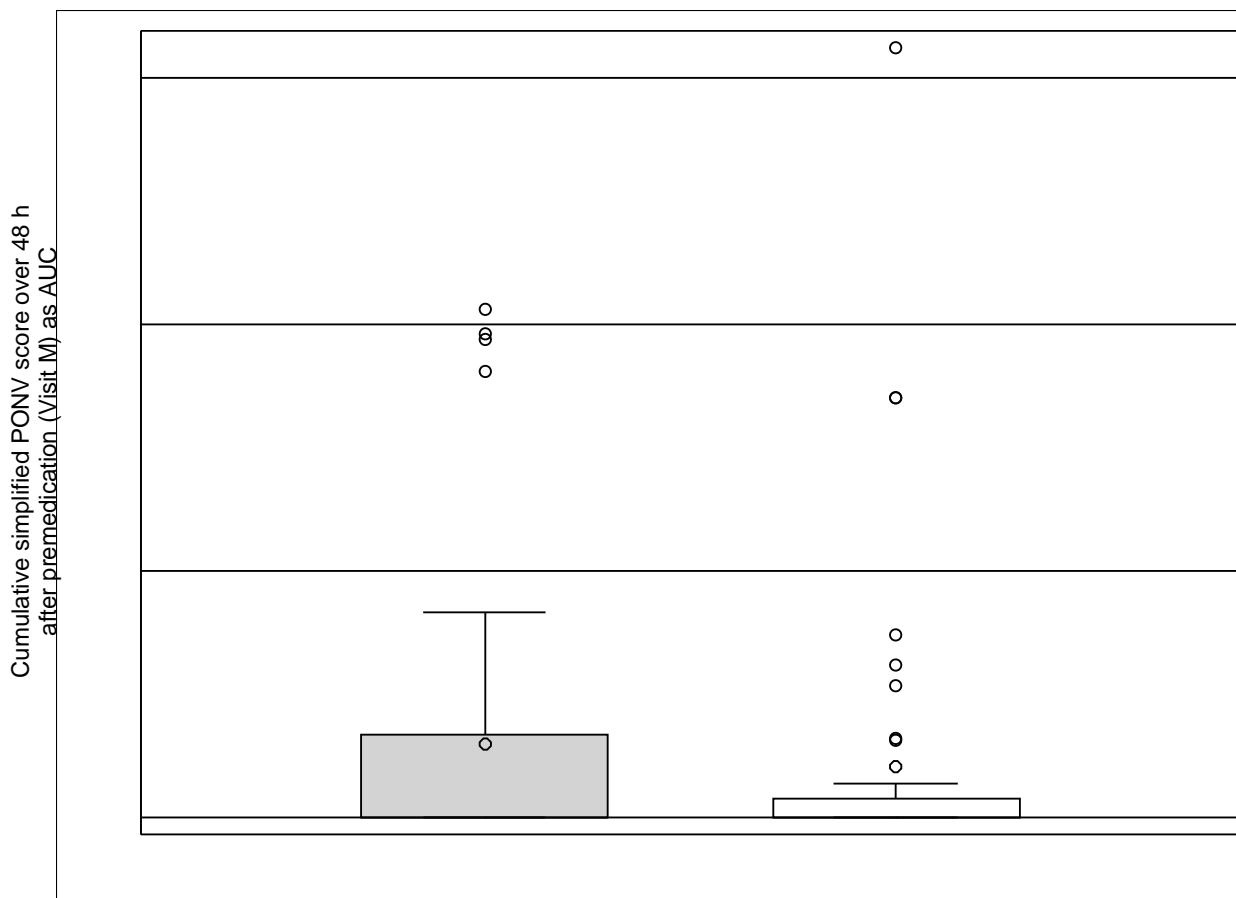


Figure 8. Primärer Endpunkt - Box-and-Whisker-Plot (PP)

Die Unterschiede zwischen den kumulativen simplified PONV impact scale scores über 48 Stunden postoperativ in beiden Gruppen sind statistisch nicht signifikant (zweiseitiger Mann-Whitney U-Test: p-Wert= 0.1972). Der Hodges-Lehmann Schätzer für den Gruppenunterschied beträgt 0, das dazugehörige 95 % Konfidenzintervall beinhaltet nur den Wert 0.

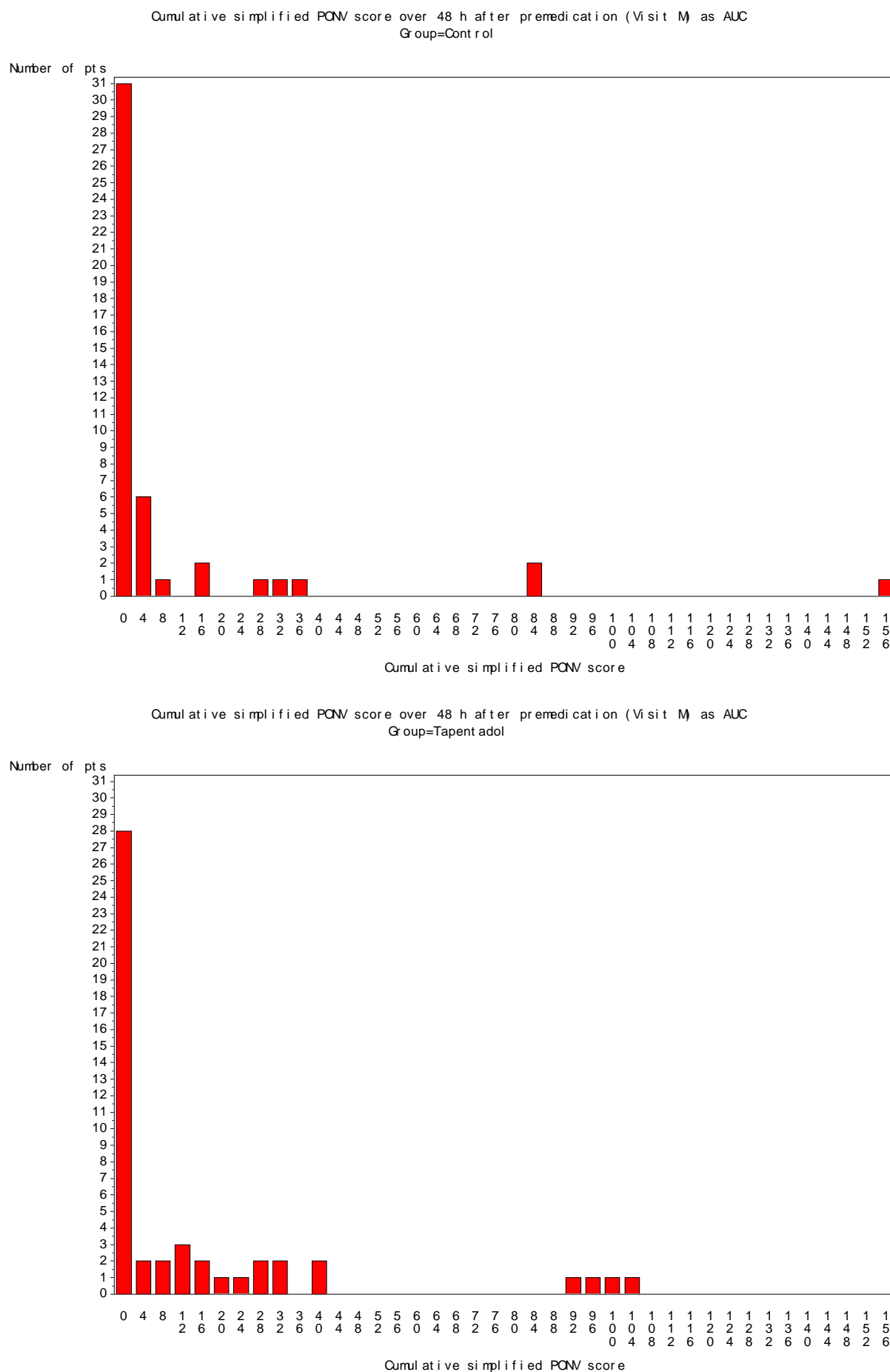
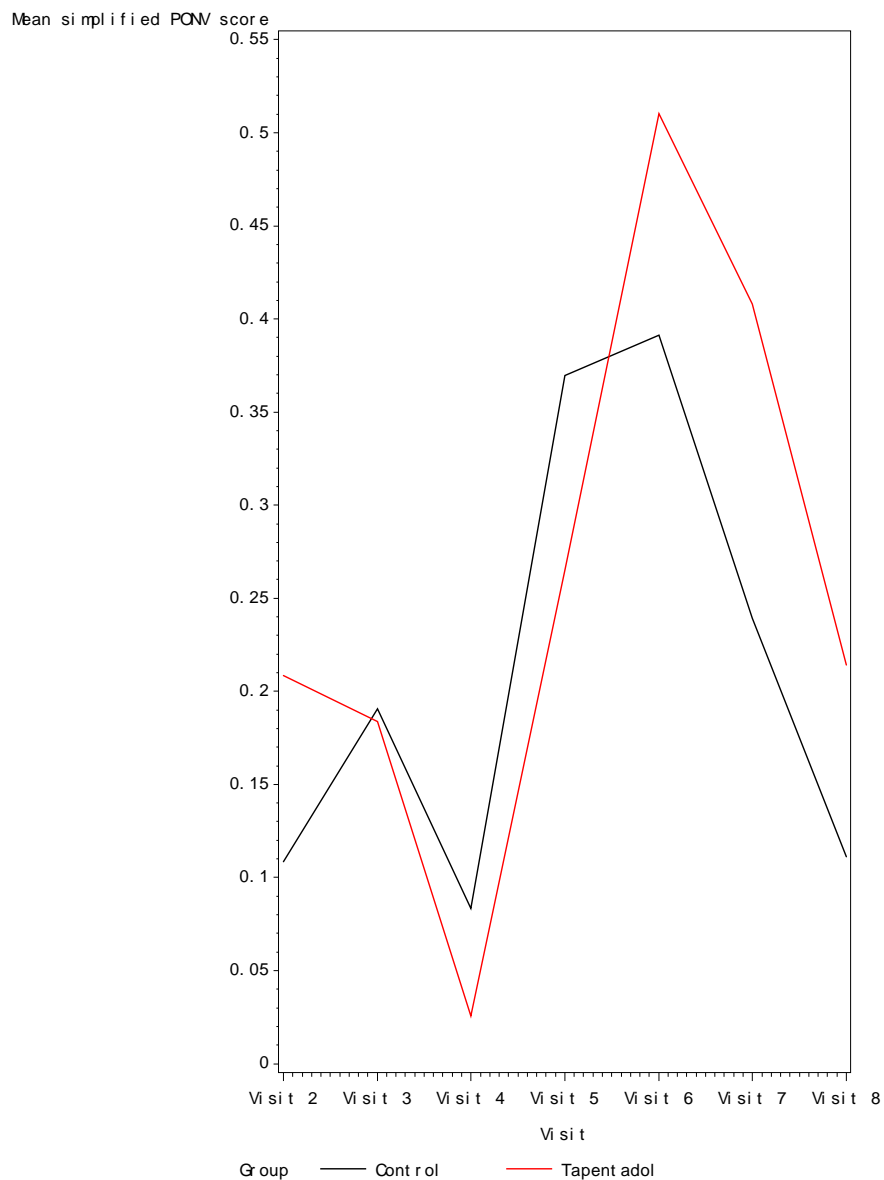


Figure 9. Primärer Endpunkt - Verteilung je Gruppe (PP)

Table 11. Simplified PONV score - Häufigkeiten je Visite (PP)

	Group													
	Control							Tapentadol						
	Visit							Visit						
	2	3	4	5	6	7	8	2	3	4	5	6	7	8
PONV														
0	43	39	34	37	41	42	34	44	45	38	42	38	42	37
1	2	1	1	4	1	2	1	1	1	1	5	4	2	3
2	.	.	1	3	.	.	.	1	1	.	.	4	2	.
3	1	1	.	1	1	1	1	1	2	.	1	1	1	2
4	.	1	.	1	2	.	.	1	.	.	.	1	.	.
5	1	.	1	.
6	1	1	1	1	.
Mean	0.11	0.19	0.08	0.37	0.39	0.24	0.11	0.21	0.18	0.03	0.27	0.51	0.41	0.21
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Number of patients	46	42	36	46	46	46	36	48	49	39	49	49	49	42

**Figure 10.** Simplified PONV score - Mittelwert je Visite (PP)

23.1.2 Secondary endpoints

23.1.2.1 Opioid-related symptoms (SDS)

Table 12. Anzahl Patientinnen mit opioidassoziierten Symptomen

Symptom	Group											
	Control						Tapentadol					
	Visit						Visit					
	5	6	7	8	9	10	5	6	7	8	9	10
Nausea	13	9	8	2	0	0	14	13	12	5	1	1
Vomiting	3	3	3	0	0	0	1	4	2	2	0	0
Constipation	0	1	1	3	2	1	0	0	7	7	6	1
Difficulty passing urine	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0	1	1
Difficulty concentrating	14	10	12	1	2	0	16	10	14	4	2	1
Drowsiness	46	41	29	18	5	1	48	42	31	17	8	1
Dizziness	15	21	17	9	2	1	18	25	19	13	6	1
Confusion	3	2	3	0	0	0	1	2	1	1	0	0
Fatigue	33	30	26	18	4	2	44	27	27	17	9	3
Itchiness	1	2	5	4	2	1	0	5	7	9	4	1
Dry mouth	43	37	28	14	4	0	52	39	35	17	10	3
Headache	2	8	8	5	1	0	2	9	6	3	1	0
Total number of patients	51	56	54	38	14	2	55	54	54	44	22	8

Für jedes opioidassoziierte Symptom wurde der durchschnittliche Symptom Distress Scale (SDS) Score als Mittelwert der 3 Symptomdimensionen Häufigkeit, Schweregrad und subjektive Belastung ermittelt.

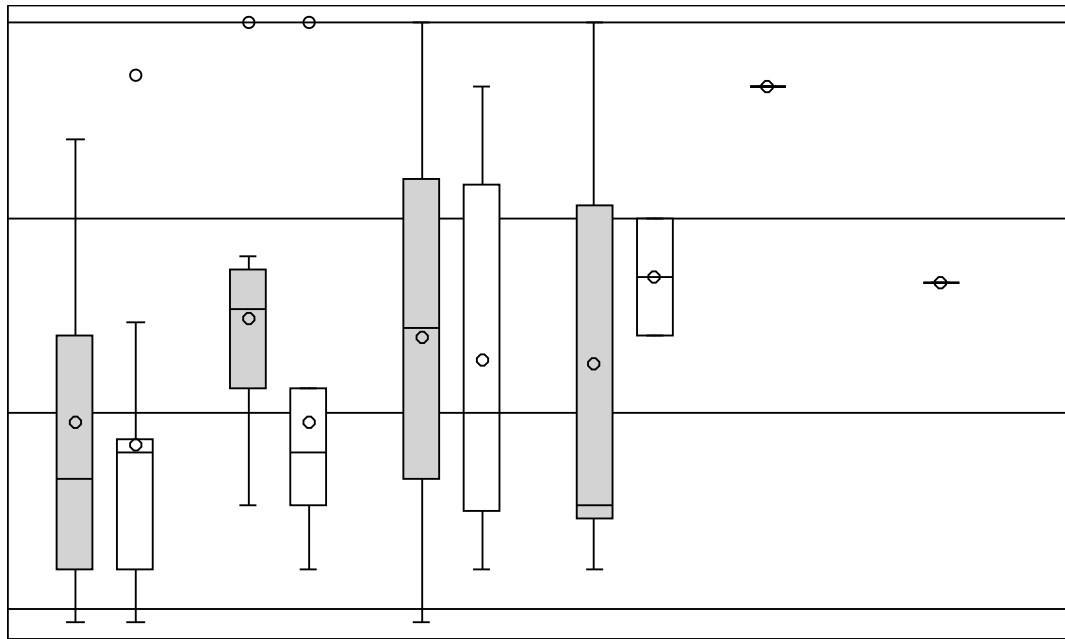


Figure 11. Übelkeit - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

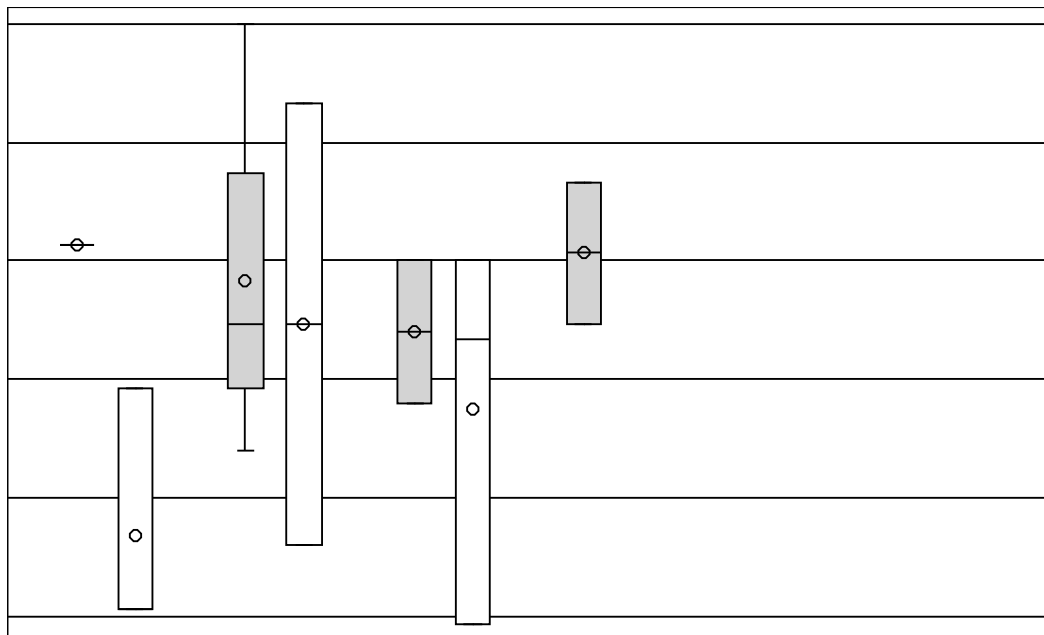


Figure 12. Erbrechen - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

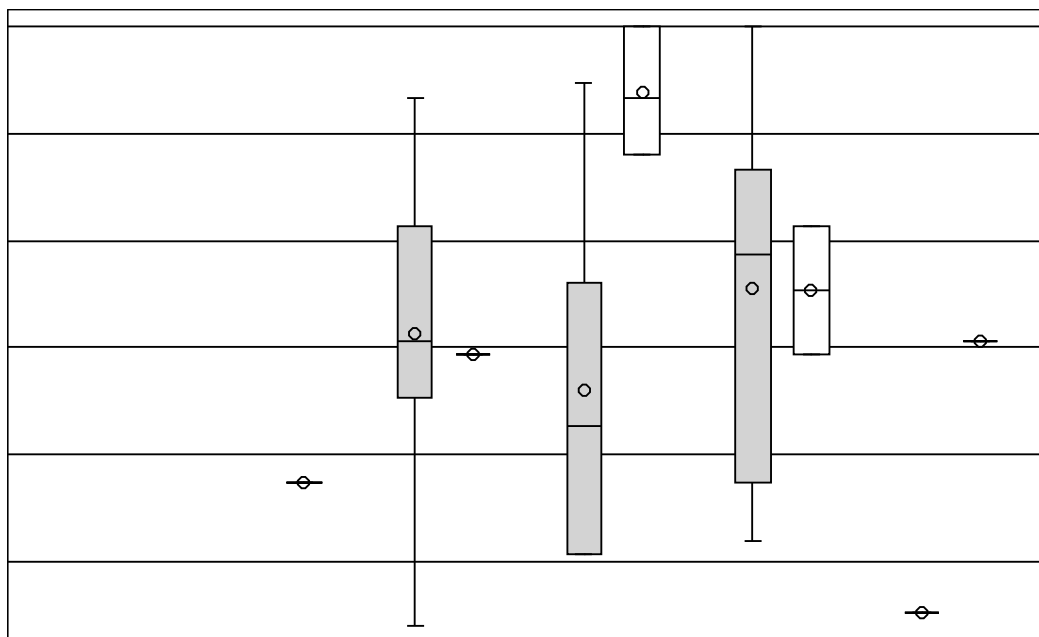


Figure 13. Verstopfung - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

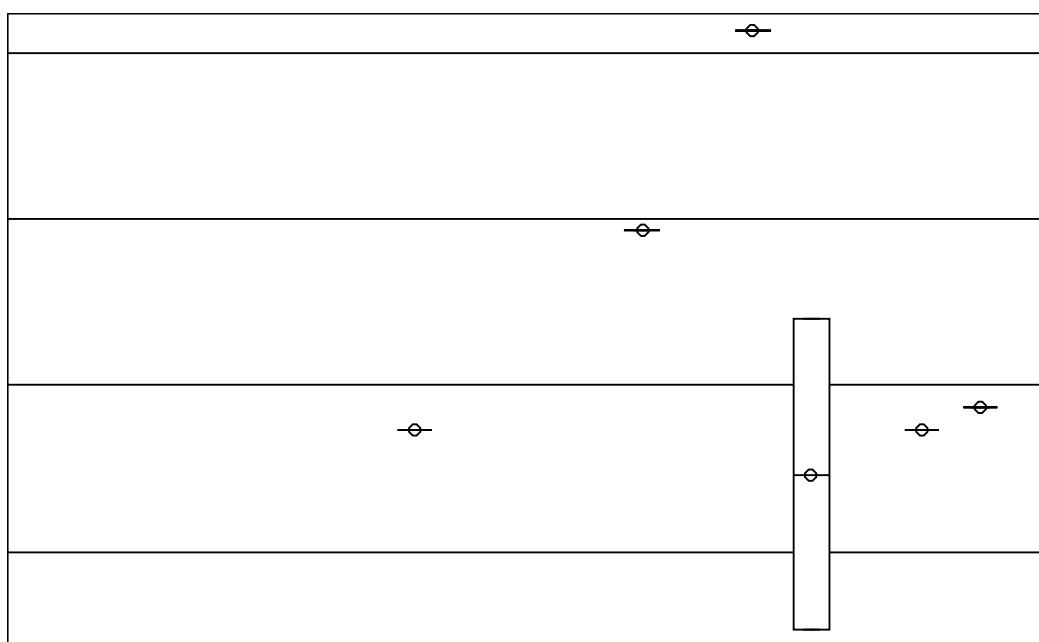


Figure 14. Schwierigkeiten beim Wasserlassen - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

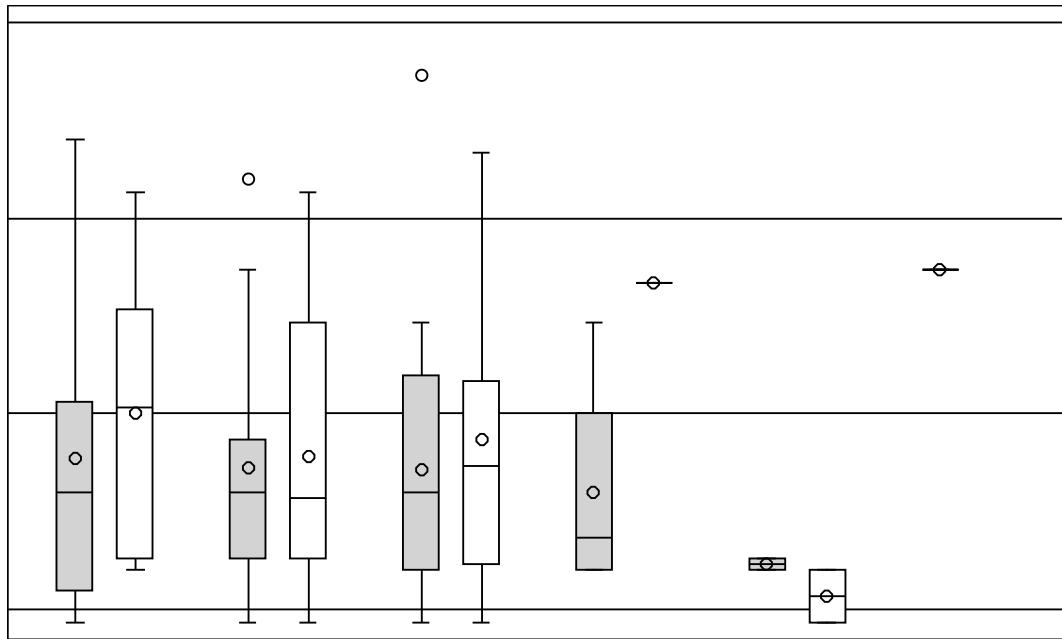


Figure 15. Konzentrationsschwierigkeiten - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

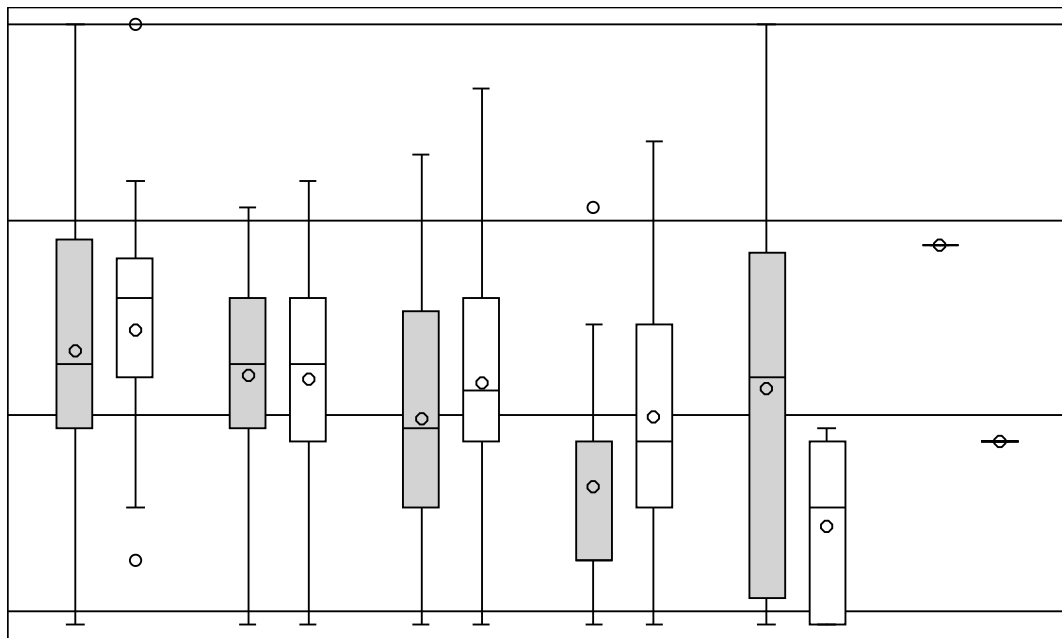


Figure 16. Schläfrigkeit/ Schwierigkeit, wach zu bleiben - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

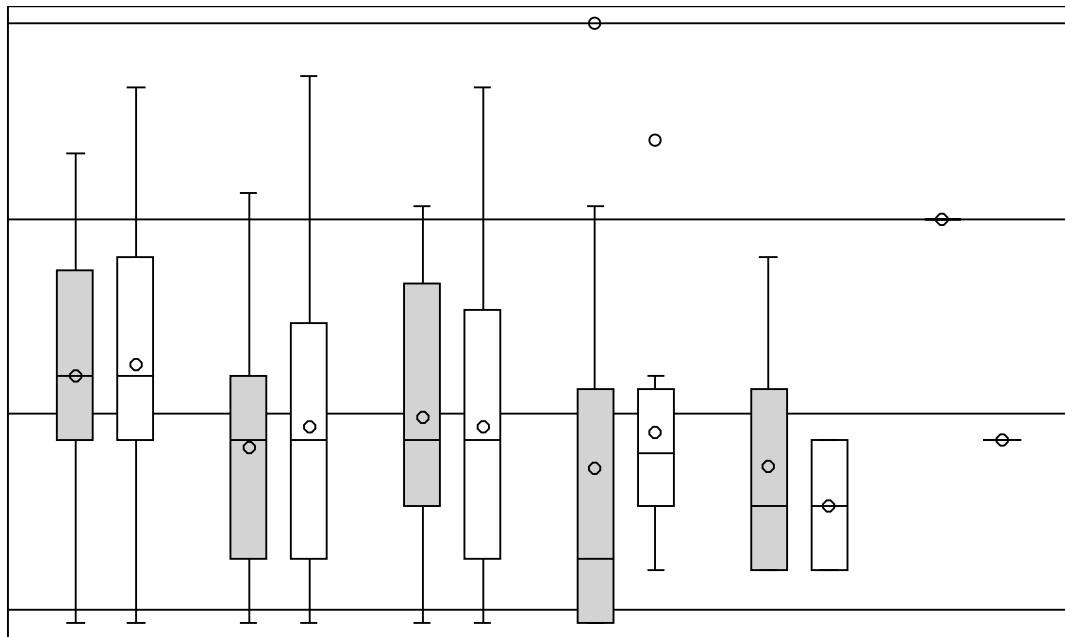


Figure 17. Benommenheit oder Schwindel - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

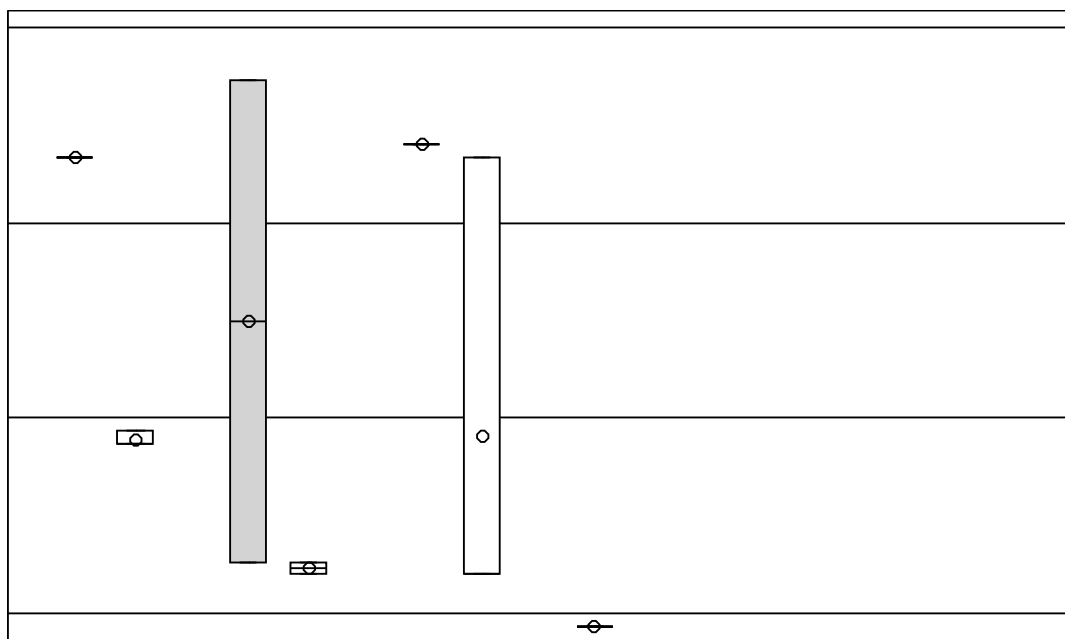


Figure 18. Verwirrtheit - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

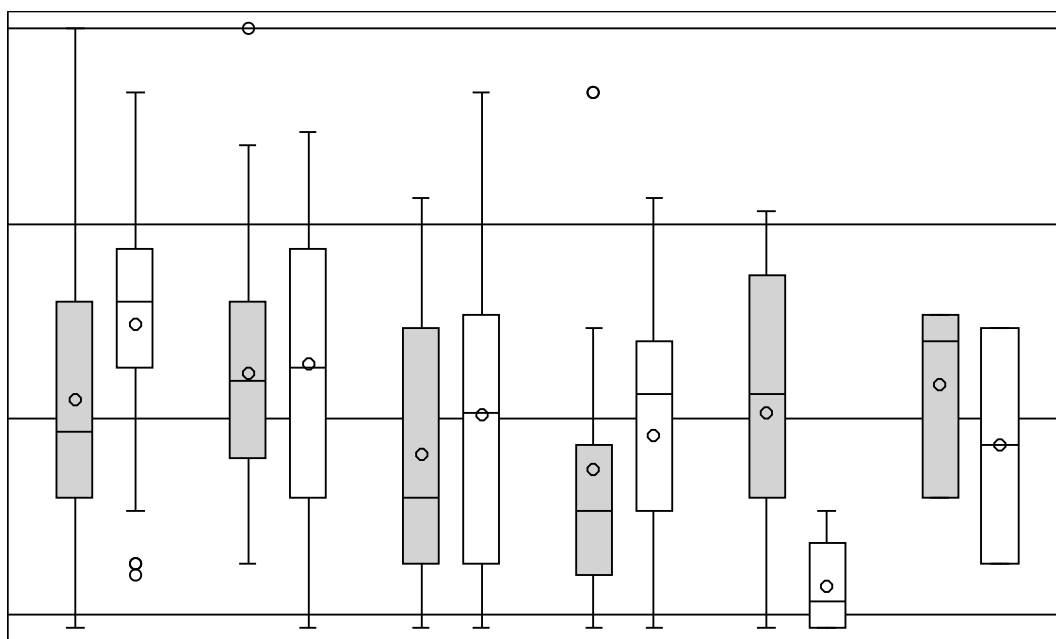


Figure 19. Erschöpfung - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

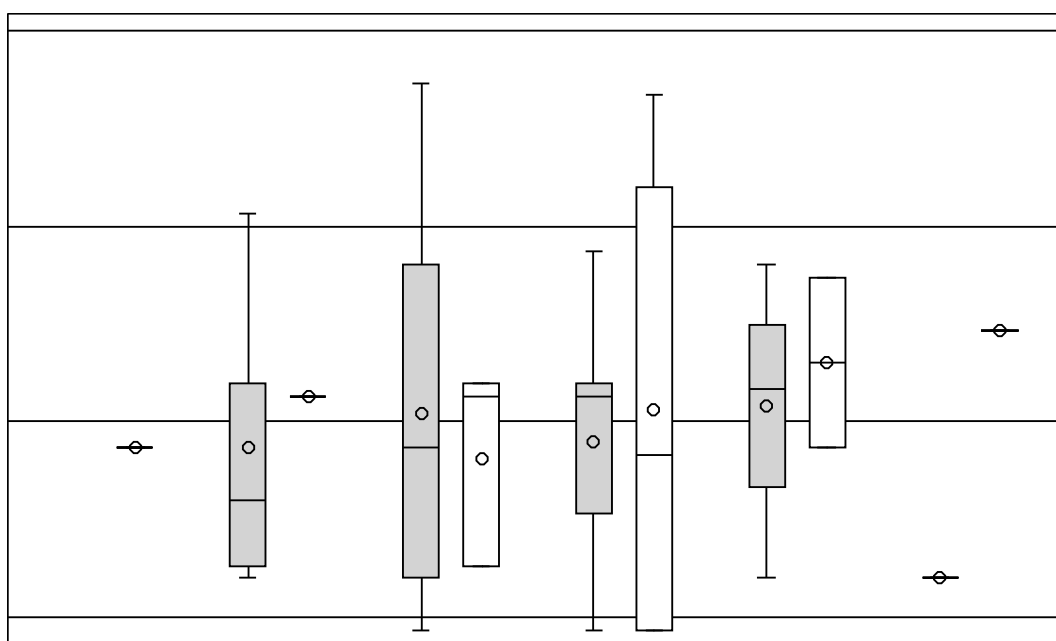


Figure 20. Juckreiz - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

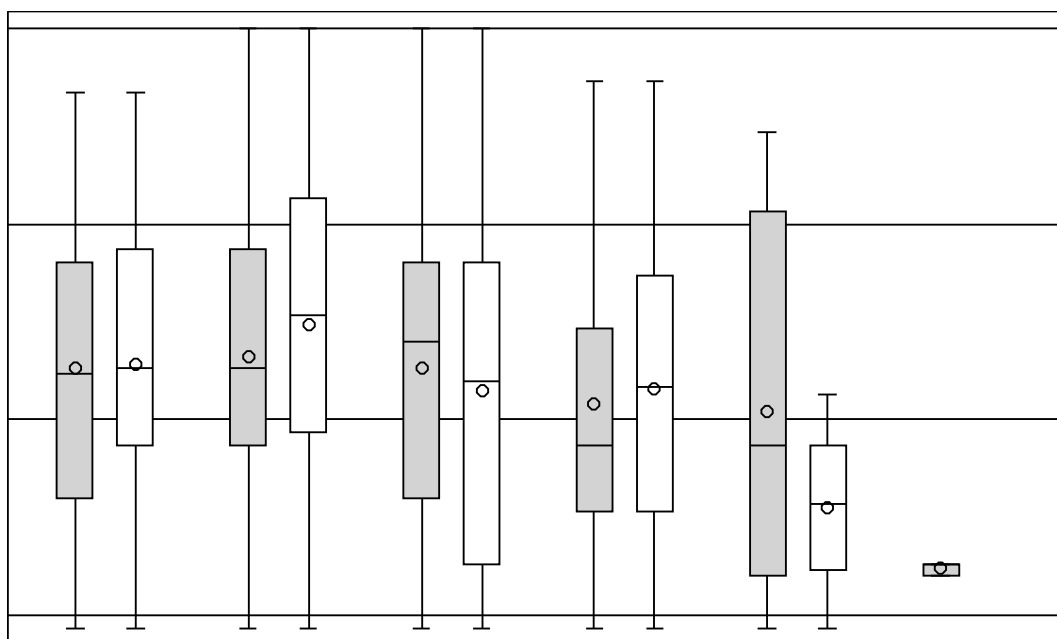


Figure 21. Mundtrockenheit - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

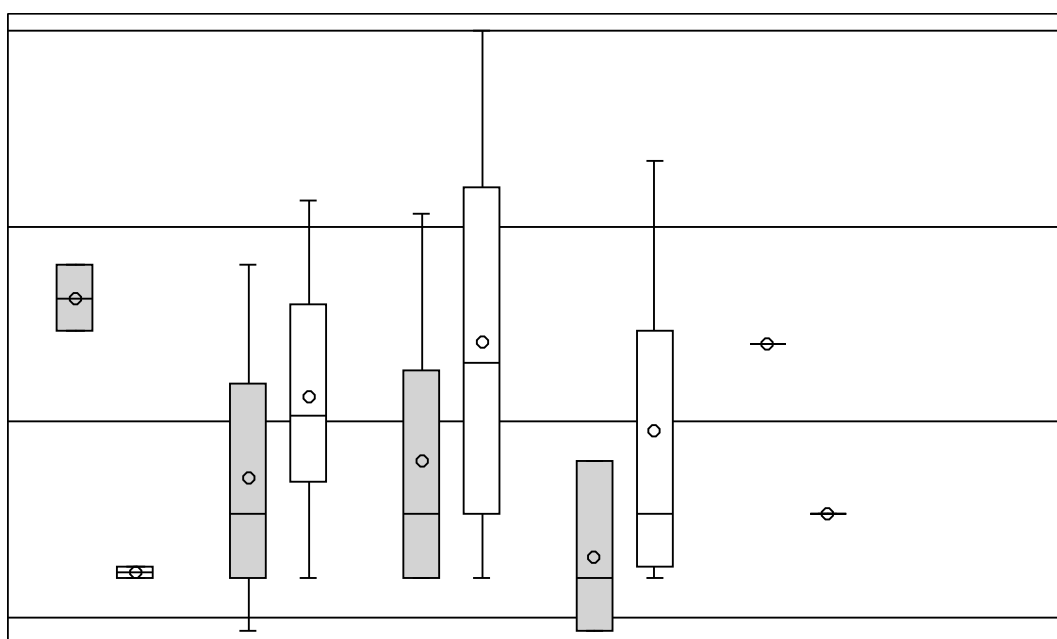


Figure 22. Kopfschmerzen - Durchschnittlicher SDS Score je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

23.1.2.2 Satisfaction and activity level (HORQ)

Table 13. HOQR - statistische Kennzahlen

		Group			
		Control		Tapentadol	
		Visit		Visit	
		7	9	7	9
Activity level, %	Min	2.0	20.0	0.0	3.0
	Max	80.0	80.0	100.0	100.0
	Median	40.0	60.0	40.0	50.0
	Mean	41.1	59.6	42.5	52.9
	Std	22.0	18.3	24.2	30.0
Satisfaction level (1=very satisfied, 6=very dissatisfied)	Min	1.0	1.0	1.0	1.0
	Max	4.0	2.0	4.0	3.0
	Median	2.0	2.0	1.0	2.0
	Mean	1.8	1.5	1.5	1.7
	Std	0.8	0.5	0.7	0.7
Number of patients		54	13	54	22

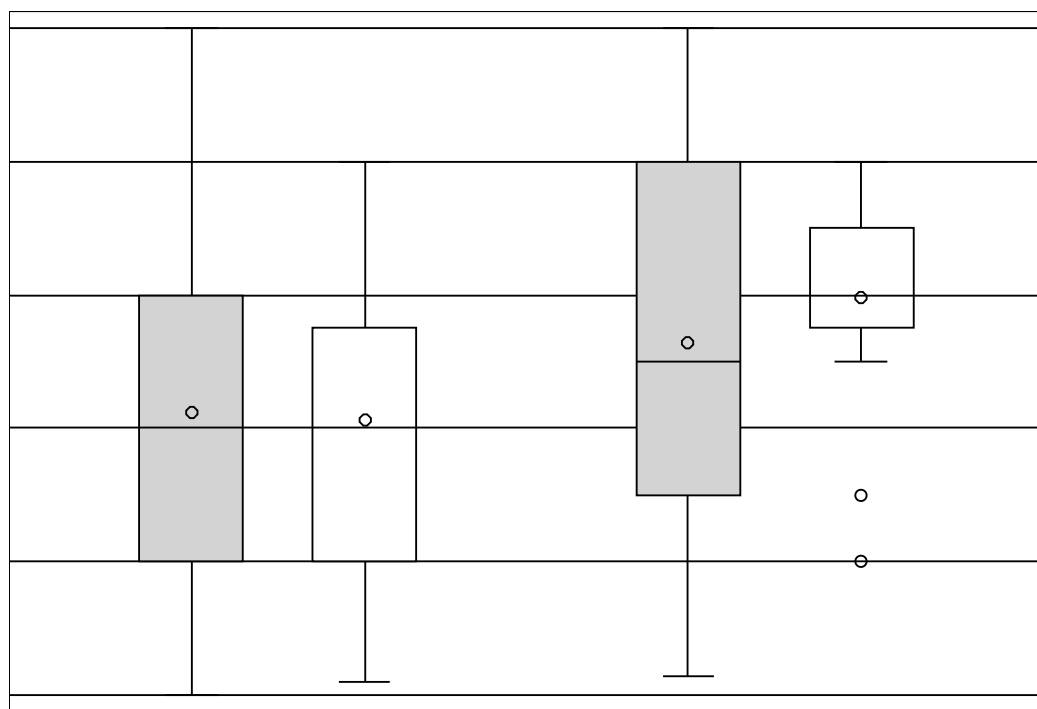


Figure 23. Aktivitätsniveau je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

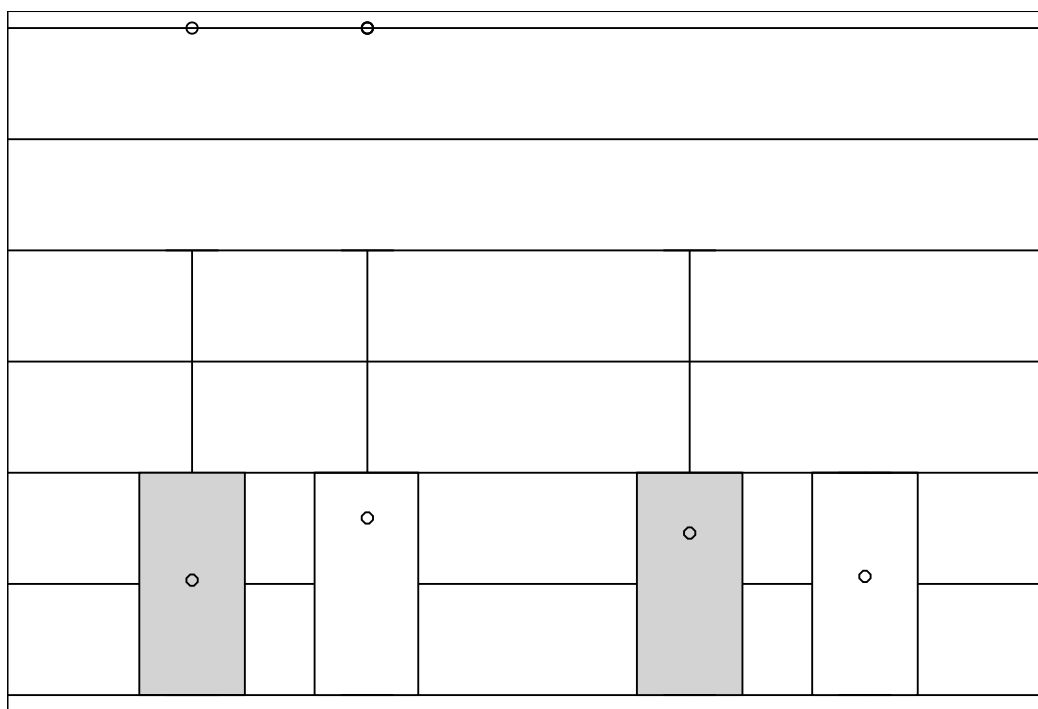


Figure 24. Zufriedenheit je Visite (Box-and-Whisker-Plot)

23.1.2.3 Well-being during the perioperative period of the hospital stay (PPP33)

Table 14. PPP33 - statistische Kennzahlen

Visit 7		Group	
		Control	Tapentadol
Information	Min	2.3	2.3
	Max	4.0	4.0
	Median	3.6	3.6
	Mean	3.6	3.5
	Std	0.4	0.5
Autonomie	Min	1.0	1.0
	Max	3.5	3.5
	Median	2.3	2.3
	Mean	2.4	2.4
	Std	0.6	0.6
Kommunikation	Min	3.0	2.7
	Max	4.0	4.0
	Median	3.8	3.8
	Mean	3.7	3.6
	Std	0.3	0.4
Beschwerden	Min	2.4	2.6
	Max	4.0	4.0
	Median	3.8	3.8
	Mean	3.6	3.7
	Std	0.4	0.4
Schmerzen	Min	1.7	1.3
	Max	4.0	4.0
	Median	3.3	3.3
	Mean	3.3	3.3
	Std	0.6	0.7
Ruhe	Min	1.5	1.0
	Max	4.0	4.0
	Median	3.0	3.0
	Mean	3.1	3.1
	Std	0.8	0.8
Angst	Min	1.0	1.5
	Max	4.0	4.0
	Median	3.5	3.5
	Mean	3.1	3.2
	Std	0.8	0.7
Hotel	Min	1.5	2.0
	Max	4.0	4.0
	Median	3.5	3.5
	Mean	3.4	3.5
	Std	0.6	0.6

Visit 7		Group	
		Control	Tapentadol
PPP33 Summenscore	Min	83.0	86.0
	Max	128.0	128.0
	Median	109.5	108.0
	Mean	108.8	108.1
	Std	9.4	9.8
Number of patients		54	54

Table 15. PPP33 - Kommentare

Kommentare
Absprachen bei Beschwerden mit dem Team der Studie und der Pflege auf Station könnten besser sein.
Diverse Fragen sind im derzeitigen Zustand nicht beurteilbar.
Es ist sehr schwer, einen deutschen Fragebogen auszufüllen.
Gepäck sollte bereits bei Anmeldung abgenommen werden.
Lange Wartezeit und Organisation bei der Aufnahme fiel der Patientin negativ auf, in der Anästhesie jedoch nicht.
Pat. gibt an, schlecht über Kost prä- und postoperativ aufgeklärt worden zu sein. (Wann VK? Wann Aufbaukosten?)
Prozedere der Aufnahme sehr anstrengend, durcheinander, keine Betten, den ganzen Tag von A nach B
Vielen Dank! Die Behandlung hat mir sehr geholfen, super!
Nicht genug Ruhe auf der Wachstation durch Privatgespräche von Schwester und Patient in der Nacht
Schlechte Betreuung auf Station 129
Schlechter Handyempfang

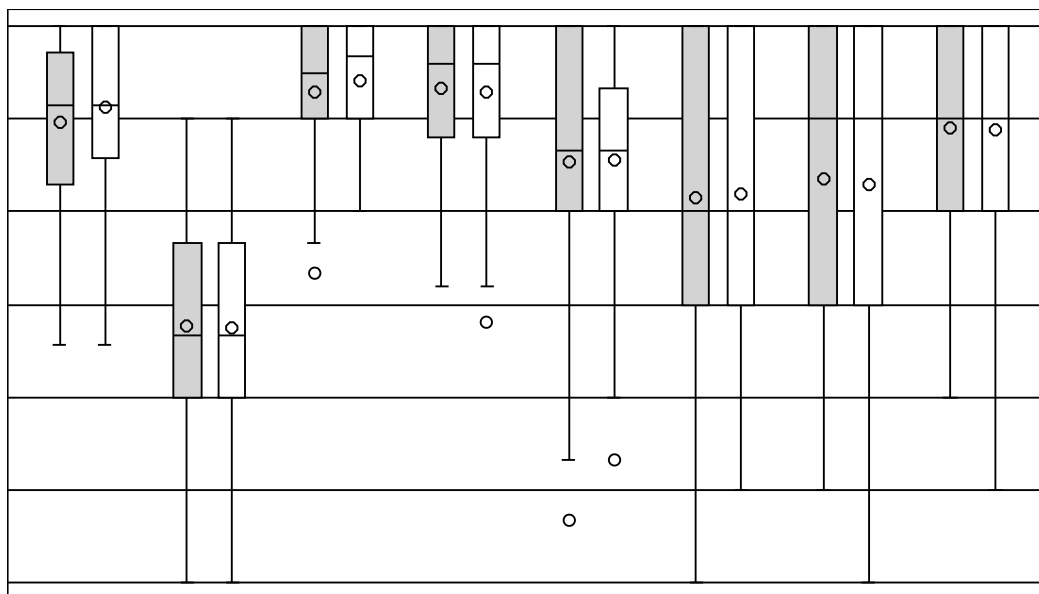


Figure 25. PPP33 Dimensionen (Box-and-Whisker-Plot)

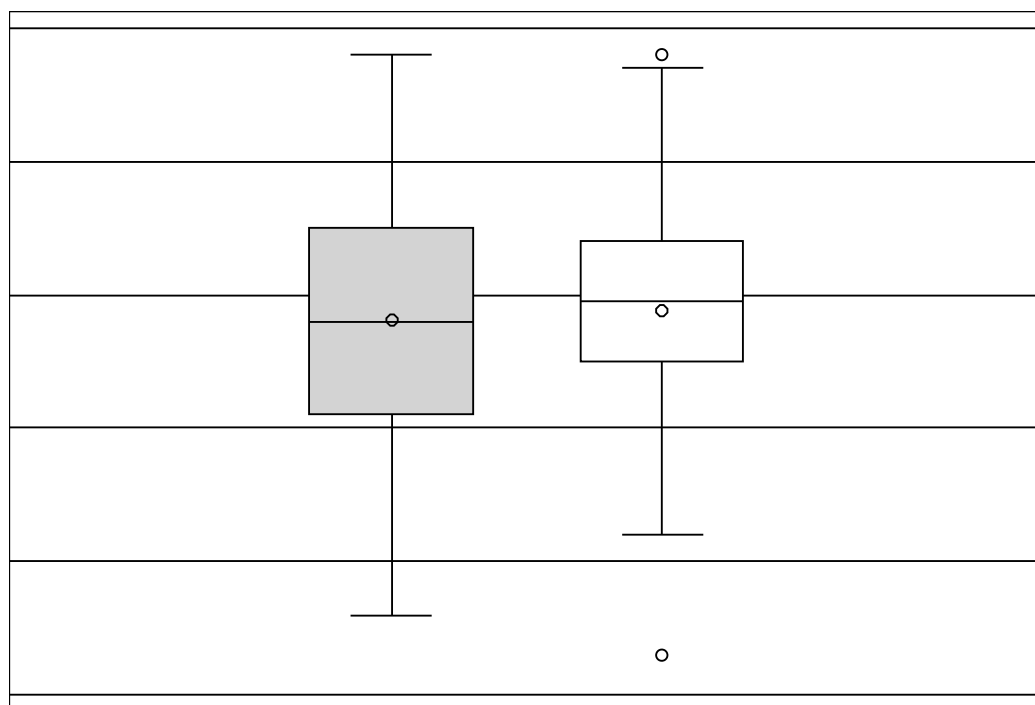


Figure 26. PPP33 Summenscore (Box-and-Whisker-Plot)

23.1.2.4 PPP16-FT-Questionnaire (postoperative period)

Table 16. PPP16-FT - statistische Kennzahlen

Visit 9		Group	
		Control	Tapentadol
Autonomie	Min	2.5	2.0
	Max	3.8	4.0
	Median	3.5	3.5
	Mean	3.4	3.3
	Std	0.4	0.6
Beschwerden	Min	3.2	3.0
	Max	4.0	4.0
	Median	3.6	3.7
	Mean	3.6	3.6
	Std	0.3	0.3
Schmerzen	Min	2.7	2.0
	Max	4.0	4.0
	Median	3.7	3.7
	Mean	3.6	3.5
	Std	0.4	0.6
Ruhe	Min	1.5	1.5
	Max	4.0	4.0
	Median	3.5	3.0
	Mean	3.1	3.0
	Std	0.8	0.8
PPP16 Summenscore	Min	50.0	37.0
	Max	60.0	63.0
	Median	56.0	56.0
	Mean	55.4	54.4
	Std	3.0	5.9
Number of patients		13	22

Table 17. PPP16-FT - Kommentare

Kommentare
Sensibilitätsstörung in der obersten Hautschicht am ganzen Körper

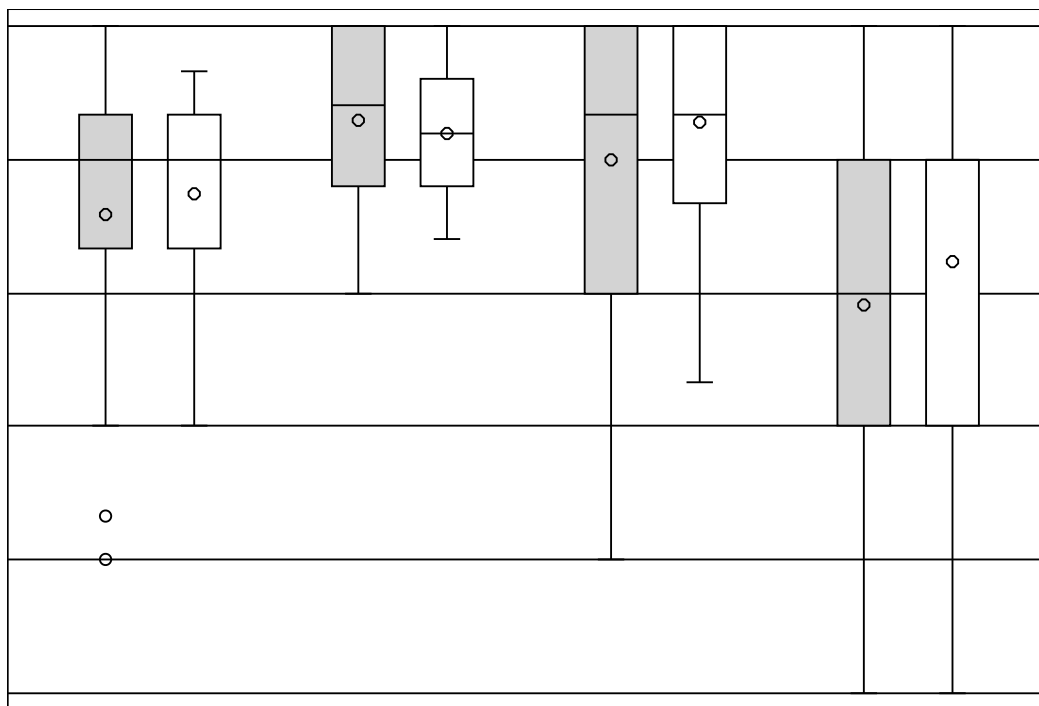


Figure 27. PPP16-FT Dimensionen (Box-and-Whisker-Plot)

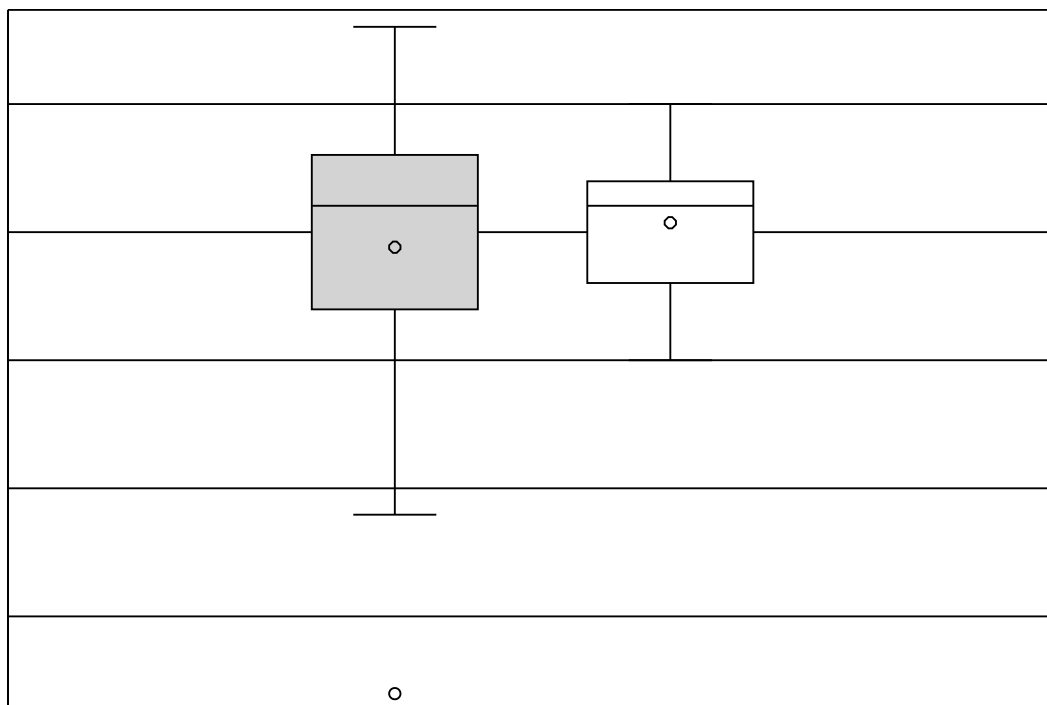


Figure 28. PPP16-FT Summenscore (Box-and-Whisker-Plot)

23.1.2.5 Drug amount used: basic analgesic regimen, rescue and as needed medication

Table 18. Basismedikationsverbrauch je Patientin - statistische Kennzahlen

Amount of basic analgesic regimen per patient		Group	
		Control	Tapentadol
Etoricoxib, mg	Min	60.0	120.0
	Max	360.0	360.0
	Median	240.0	240.0
	Mean	226.6	248.6
	Std	65.6	68.1
	Number of patients	58*	56
Palexia® retard, mg	Min		100.0
	Max		1500.0
	Median		425.0
	Mean		498.2
	Std		278.5
	Number of patients	0	56

* One patient discontinued the study before start of basic analgesic regimen

Table 19. Etoricoxibverbrauch je Patientin

Number of patients	Group	
	Control	Tapentadol
Etoricoxib, mg		
60	1	.
120	7	4
180	13	12
240	22	20
300	13	12
360	2	8
Number of patients	58*	56

* One patient discontinued the study before start of basic analgesic regimen

Table 20. Bedarfs- und Rescue-Medikationsverbrauch je Patientin - statistische Kennzahlen

Amount of rescue and as needed medication per patient		Group	
		Control	Tapentadol
Morphine rescue, mg	Min	3.0	2.0
	Max	90.0	92.0
	Median	27.0	23.0
	Mean	34.1	23.1
	Std	22.0	17.8
	Number of patients	59	55*
Palexia® as needed in morphine equivalent, mg	Min		5.0
	Max		35.0
	Median		10.0
	Mean		11.9
	Std		9.3
	Number of patients	0	18
Total morphine equivalent, mg	Min	3.0	2.0
	Max	90.0	92.0
	Median	27.0	26.0
	Mean	34.1	27.0
	Std	22.0	17.9
	Number of patients	59	55*

* One patient only received the basic analgesic regimen

Table 21. Morphinäquivalentverbrauch je Patientin - statistische Kennzahlen je Visite

Amount of morphine equivalent per patient		Group								
		Control								
		Visit								
		2	3	4	5	6	7	8	9	10
Morphine equivalent, mg	Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	19.0	9.0	12.0	18.0	51.0	28.0	24.0	10.0	0.0
	Median	5.0	3.0	3.0	3.0	10.0	2.0	0.0	0.0	0.0
	Mean	5.9	3.4	3.6	4.5	11.5	4.7	4.0	1.3	0.0
	Std	3.6	2.6	2.9	4.5	9.0	6.2	6.4	3.3	0.0
	Number of patients	57	55	44	56	57	54	38	15	3

Amount of morphine equivalent per patient		Group								
		Tapentadol								
		Visit								
		2	3	4	5	6	7	8	9	10
Morphine equivalent, mg	Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	12.0	12.0	12.0	19.0	50.0	21.0	21.0	20.0	5.0
	Median	3.0	2.0	2.0	1.5	5.0	1.5	0.0	0.0	0.0
	Mean	4.0	3.1	3.6	3.0	7.7	3.3	2.3	1.6	1.3
	Std	3.6	2.8	3.6	3.7	9.3	4.5	4.2	4.4	2.2
	Number of patients	55	56	45	56	56	54	44	23	10

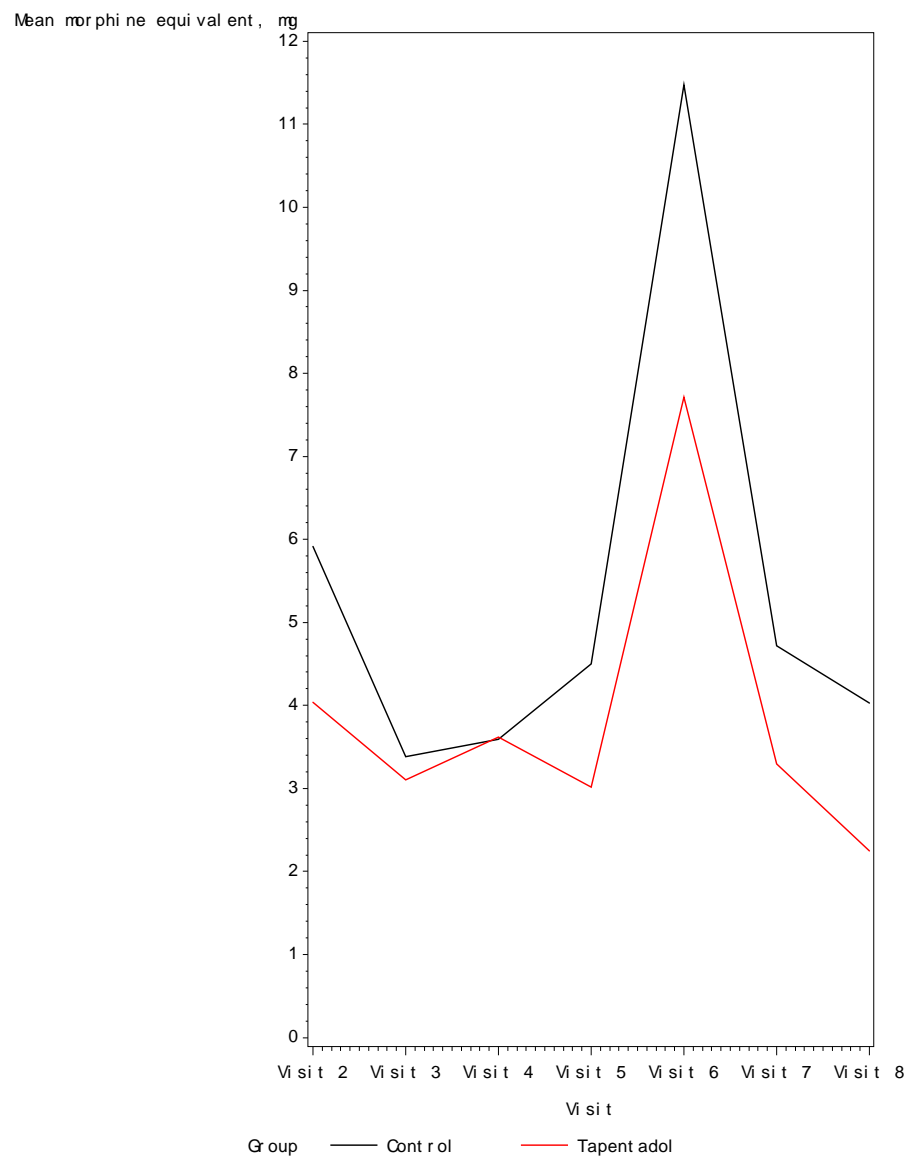


Figure 29. Morphinäquivalentverbrauch je Patientin - Mittelwert je Visite

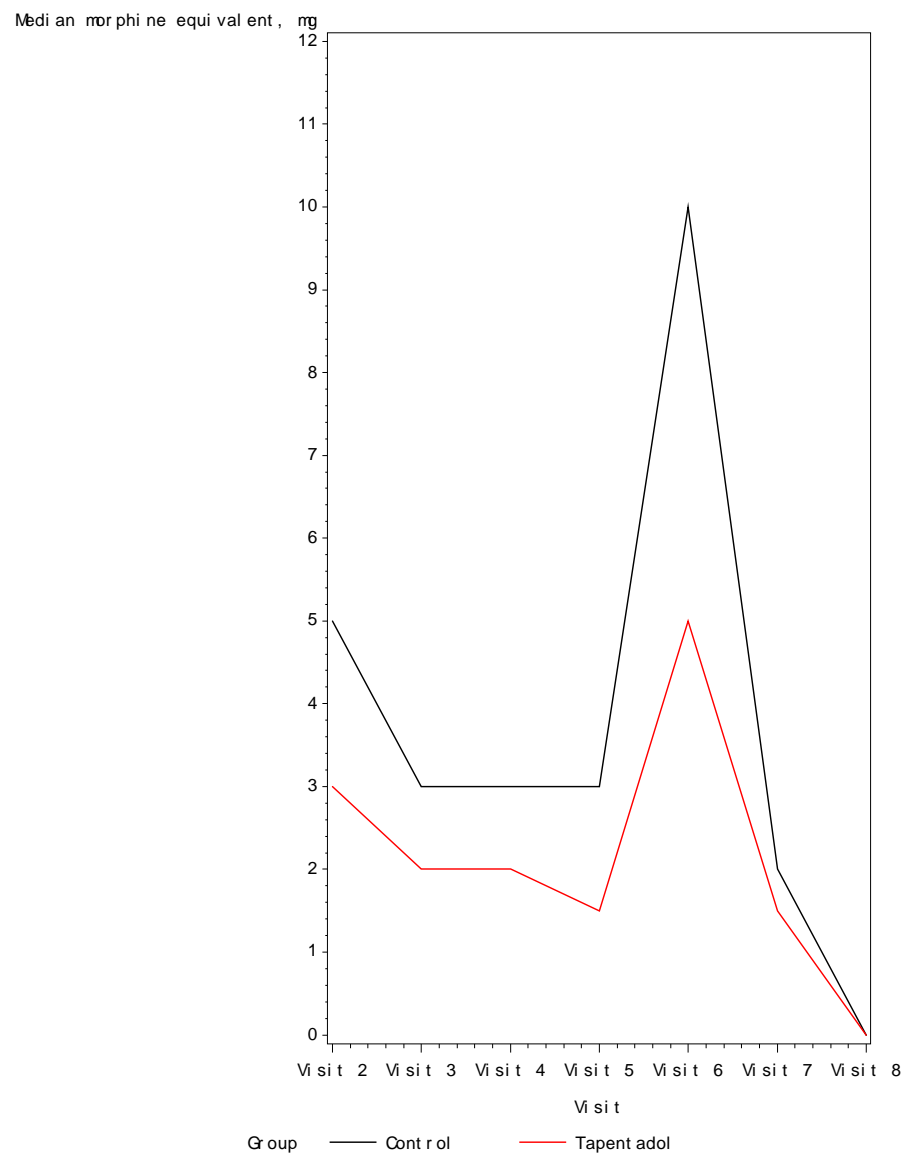


Figure 30. Morphinäquivalentverbrauch je Patientin - Median je Visite

23.1.2.6 Pain measurement

- a) Intention-to-Treat Analyse nach der Last Observation Carried Forward (LOCF) Imputationsmethode

Table 22. Kumulativer maximaler NRS Score über 48 Stunden postoperativ - statistische Kennzahlen (ITT LOCF)

		Group	
		Control	Tapentadol
Cumulative maximum NRS score over 48 h after premedication (Visit M) as AUC	Min	22.2	8.0
	Max	356.5	398.0
	Median	145.3	150.8
	Mean	156.5	151.0
	Std	79.0	81.5
Number of patients		59	56

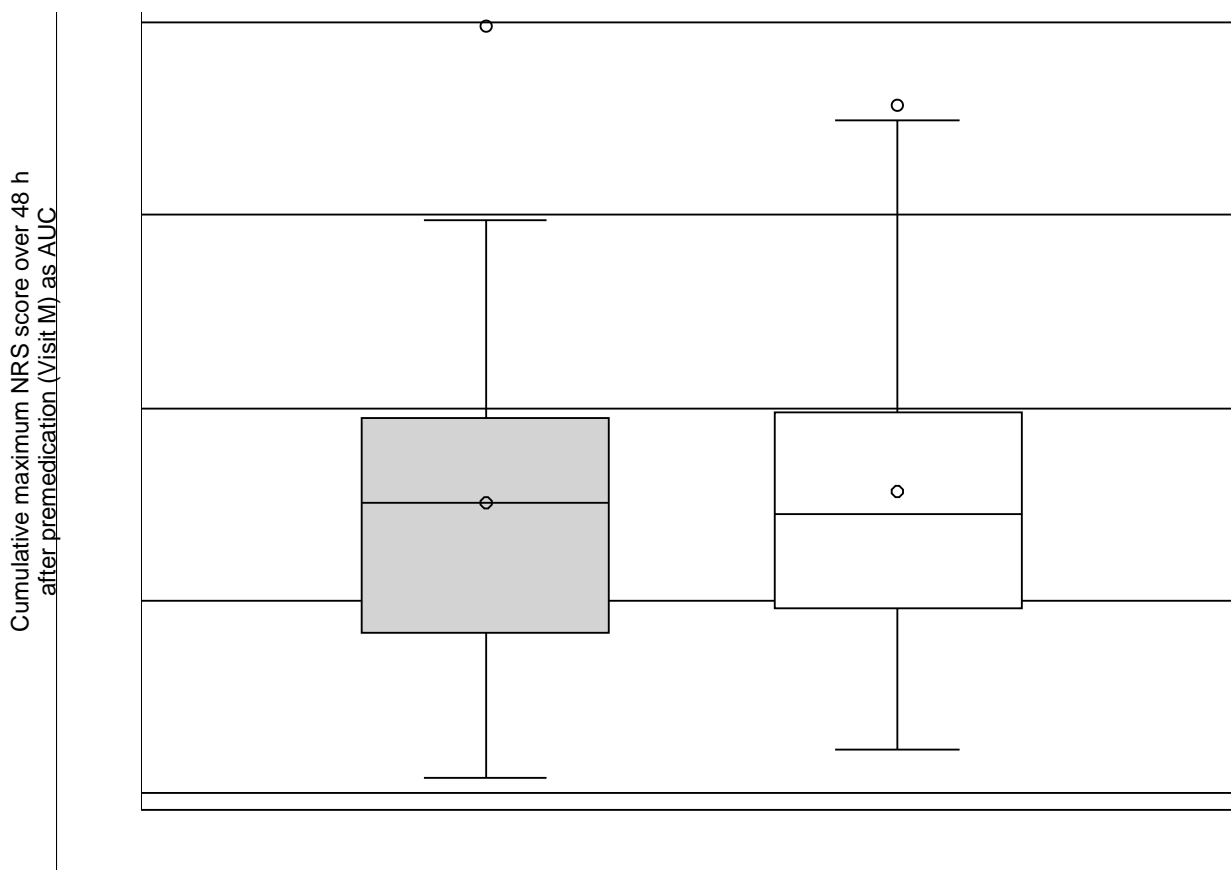


Figure 31. Kumulativer maximaler NRS Score über 48 Stunden postoperativ - Box-and-Whisker-Plot (ITT LOCF)

Table 23. Maximaler NRS Score - Häufigkeiten je Visite (ITT LOCF)

	Group													
	Control							Tapentadol						
	Visit							Visit						
	2	3	4	5	6	7	8	2	3	4	5	6	7	8
Maximum NRS score														
0	.	1	1	.	3	5	5	4	1	2	1	8	7	5
1	.	1	.	2	3	9	6	.	1	.	4	4	3	7
2	1	.	3	3	6	6	8	2	1	2	2	5	6	7
3	1	3	6	8	12	7	9	6	6	4	7	7	10	11
4	11	10	12	10	15	12	9	5	12	10	17	12	10	11
5	13	21	8	11	6	4	3	11	16	14	10	10	10	2
6	5	6	3	6	5	4	.	4	3	4	4	2	2	3
7	9	2	6	8	2	3	3	10	8	4	7	6	3	2
8	10	6	4	4	5	3	3	6	4	4	4	1	2	.
9	3	3	1	1	.	1	.	5	3	1	.	1	1	1
10	4	2	.	3	.	.	1	2	1
Mean	6.21	5.45	4.84	5.18	3.95	3.48	3.30	5.53	5.21	4.87	4.50	3.64	3.57	3.04
Median	6.00	5.00	4.50	5.00	4.00	3.50	3.00	5.00	5.00	5.00	4.00	4.00	4.00	3.00
Number of patients	57	55	44	56	57	54	47	55	56	45	56	56	54	49

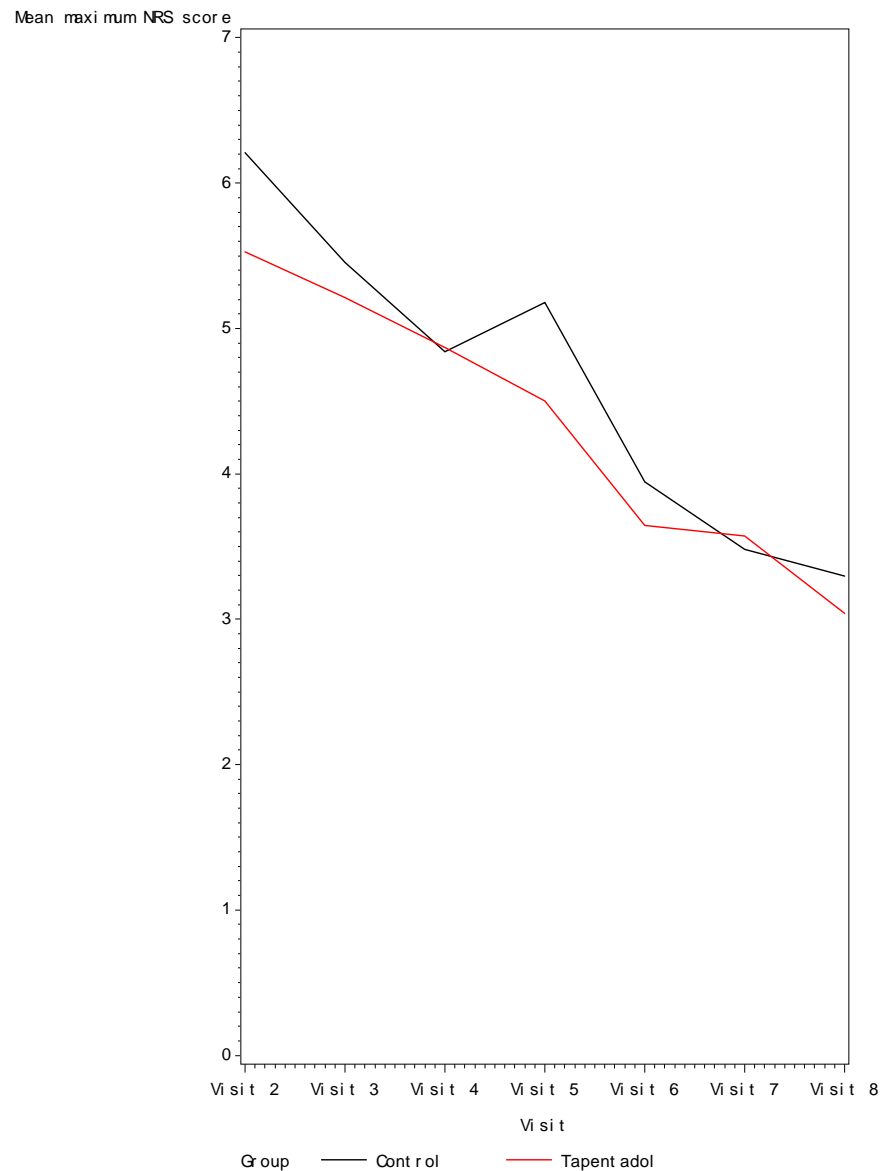


Figure 32. Maximaler NRS Score - Mittelwert je Visite (ITT LOCF)

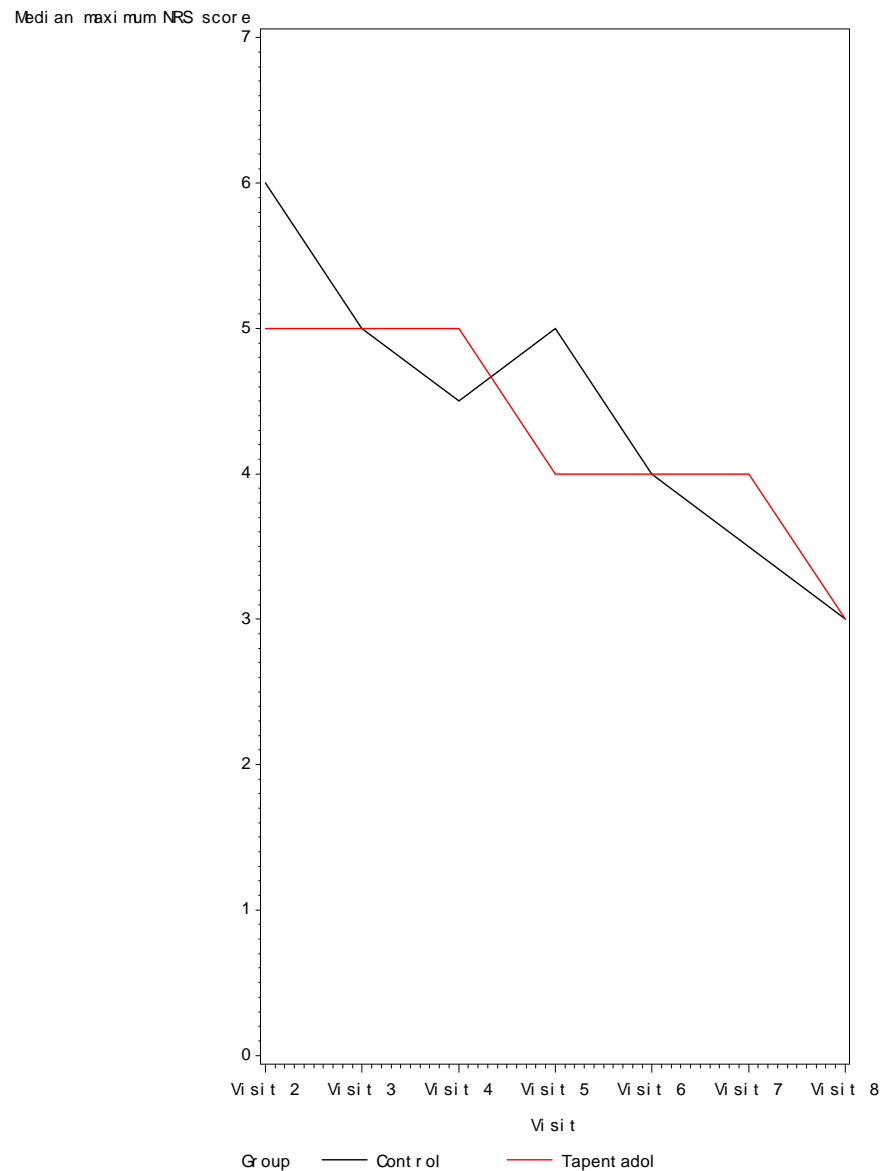


Figure 33. Maximaler NRS Score - Mittelwert je Visite (ITT LOCF)

b) Intention-to-Treat Analyse nach der Worst Observation Carried Forward (WOCF) Imputationsmethode

Table 24. Kumulativer maximaler NRS Score über 48 Stunden postoperativ - statistische Kennzahlen (ITT WOCF)

		Group	
		Control	Tapentadol
Cumulative maximum NRS score over 48 h after premedication (Visit M) as AUC	Min	22.2	8.0
	Max	361.8	398.0
	Median	148.3	150.8
	Mean	166.2	155.3
	Std	85.4	84.2
Number of patients		59	56

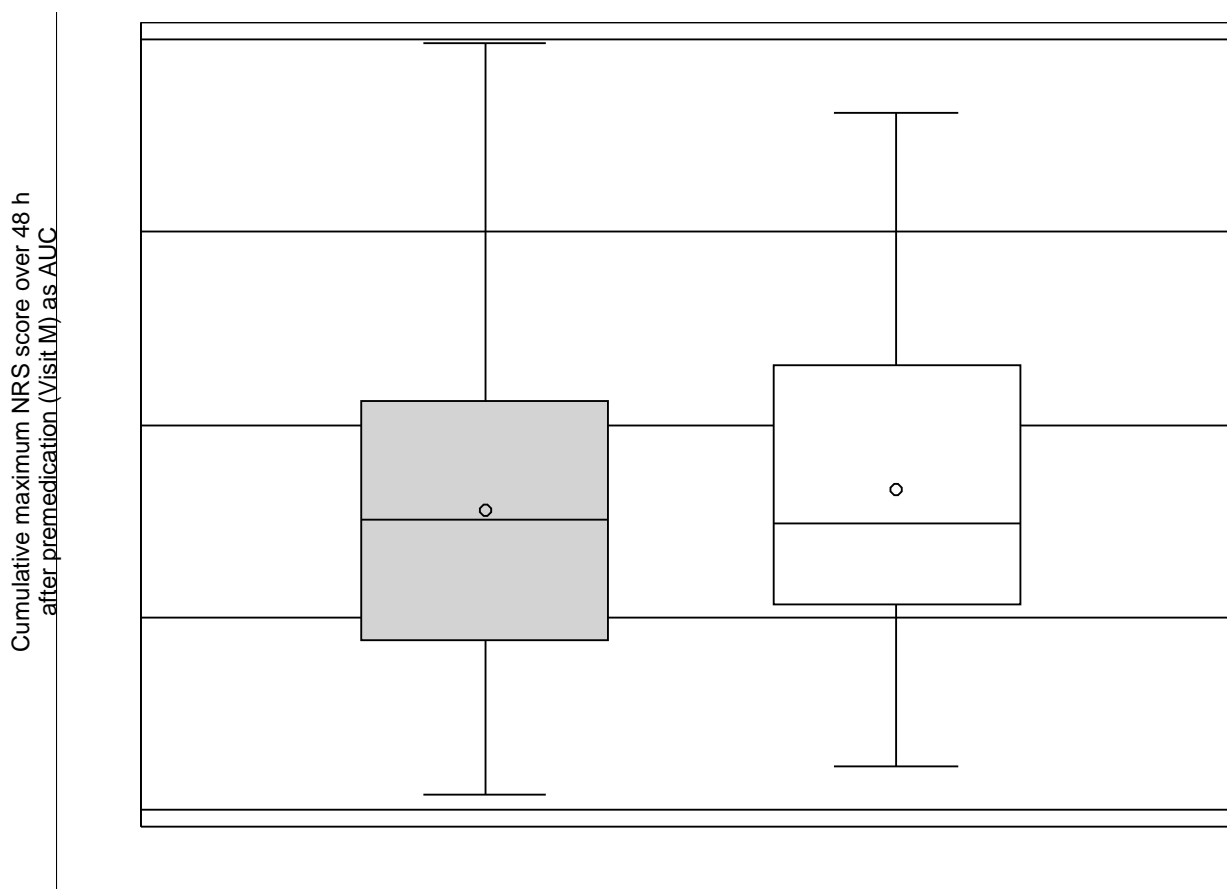


Figure 34. Kumulativer maximaler NRS Score über 48 Stunden postoperativ - Box-and-Whisker-Plot (ITT WOCF)

Table 25. Maximaler NRS Score - Häufigkeiten je Visite (ITT WOCF)

	Group													
	Control							Tapentadol						
	Visit							Visit						
	2	3	4	5	6	7	8	2	3	4	5	6	7	8
Maximum NRS score														
0	.	1	1	.	3	5	5	4	1	2	1	8	7	5
1	.	1	.	2	3	9	5	.	1	.	4	4	3	6
2	1	.	3	3	6	6	8	2	1	2	2	5	6	7
3	1	3	6	8	12	7	8	6	6	4	7	7	10	11
4	11	10	12	10	15	12	6	5	12	10	17	12	10	10
5	13	21	8	11	6	4	3	11	16	14	10	10	10	2
6	5	6	3	6	5	4	1	4	3	4	4	2	2	3
7	9	2	6	8	2	3	3	10	8	4	7	6	3	2
8	10	6	4	4	5	3	5	6	4	4	4	1	2	1
9	3	3	1	1	.	1	1	5	3	1	.	1	1	2
10	4	2	.	3	.	.	2	2	1
Mean	6.21	5.45	4.84	5.18	3.95	3.48	3.83	5.53	5.21	4.87	4.50	3.64	3.57	3.29
Median	6.21	5.45	4.84	5.18	3.95	3.48	3.83	5.53	5.21	4.87	4.50	3.64	3.57	3.29
Number of patients	57	55	44	56	57	54	47	55	56	45	56	56	54	49

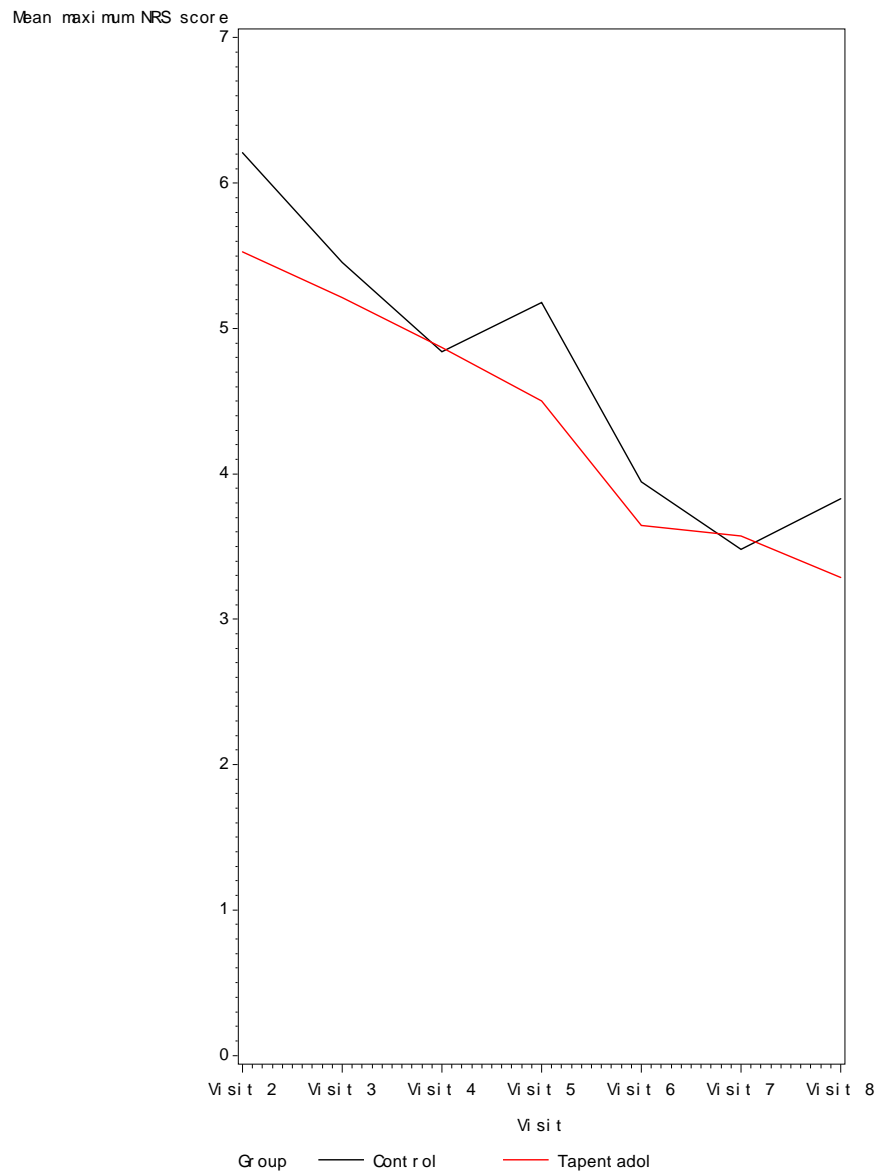


Figure 35. Maximaler NRS Score - Mittelwert je Visite (ITT WOCF)

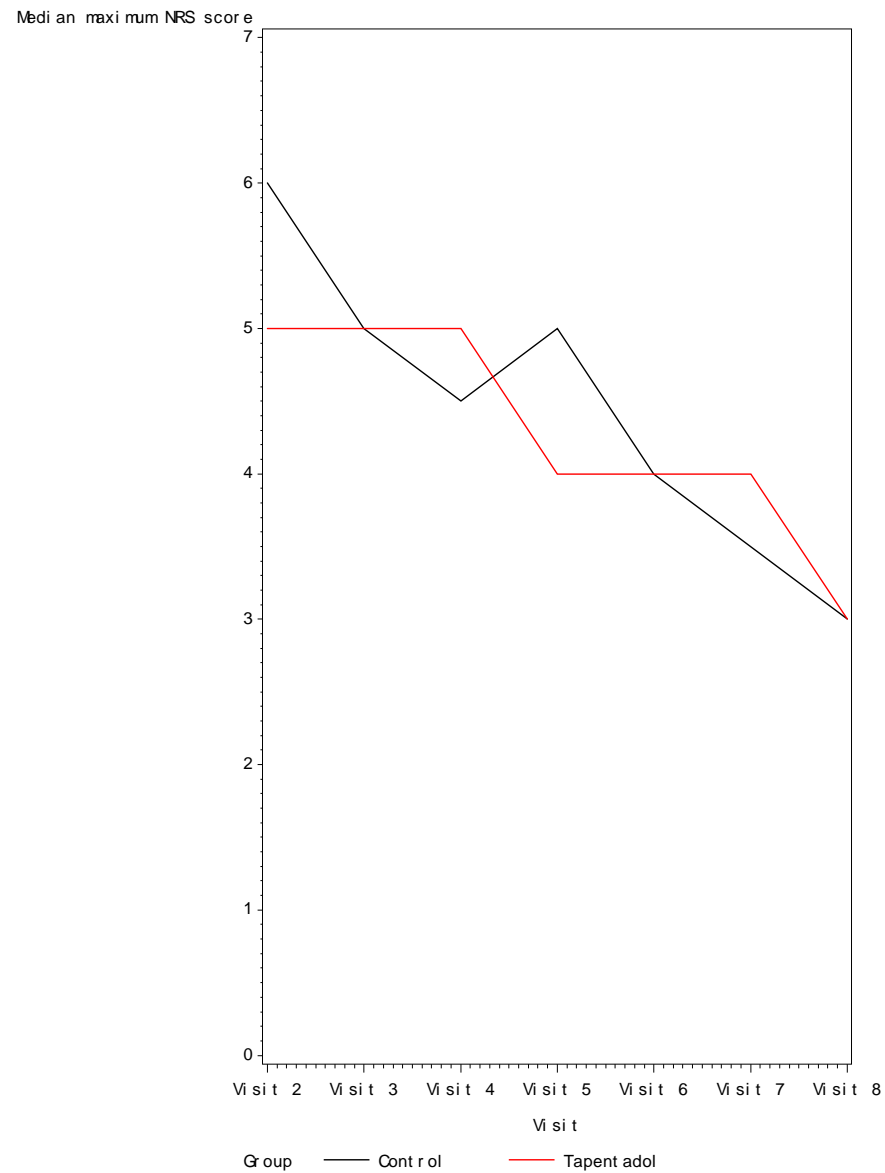


Figure 36. Maximaler NRS Score - Mittelwert je Visite (ITT WOCF)

23.1.2.7 Health-related quality of life (SF-12 questionnaire)

Table 26. SF-12 Summenskalen unter Verwendung von Regressionsgewichten aus der allgemeinen US-Bevölkerung

Visit 0		Group	
		Control	Tapentadol
SF-12 mental component summary measure	Min	-33.7	-43.9
	Max	-0.1	0.4
	Median	-9.6	-9.3
	Mean	-11.9	-12.7
	Std	9.6	11.4
SF-12 physical component summary measure	Min	-30.4	-30.2
	Max	2.2	2.9
	Median	-8.9	-7.1
	Mean	-11.5	-10.9
	Std	10.2	9.6
Number of patients		43	46

Table 27. Standardisierte SF-12 Summenskalen durch „Norm-Based-Scoring“, basierend auf einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 in der allgemeinen US-Bevölkerung

Visit 0		Group	
		Control	Tapentadol
Standardized SF-12 mental component summary measure	Min	27.1	16.9
	Max	60.7	61.2
	Median	51.1	51.5
	Mean	48.8	48.1
	Std	9.6	11.4
Standardized SF-12 physical component summary measure	Min	26.1	26.4
	Max	58.8	59.5
	Median	47.7	49.5
	Mean	45.1	45.7
	Std	10.2	9.6
Number of patients		43	46

Nur bei zwei Patientinnen (Tapentadolgruppe) wurde der SF-12-Fragebogen zu Visite 0 und Visite 10 erhoben.

Table 28. SF-12 Summenskalen und standardisierte SF-12 Summenskalen (analog zu Table 26 und Table 27)

	Patient 1		Patient 2	
	Visit 0	Visit 10	Visit 0	Visit 10
SF-12 mental component summary measure	-4.9	-6.4	-35.8	-29.1
SF-12 physical component summary measure	-22.7	-18.3	-16.7	-26.7
Standardized SF-12 mental component summary measure	55.9	54.3	24.9	31.7
Standardized SF-12 physical component summary measure	33.9	38.3	39.9	29.8

23.1.2.8 Amount of anaesthetic given by BIS-guided anesthesia (target BIS range: 40-60)

Table 29. Verbrauch an Narkosedikamenten je Patientin

		Group							
		Control							
		Anaesthetic							
		Desfluran	Fentanyl	Metamizol	Midazolam	Propofol	Remifentanyl	Rocuronium	Sufentanil
Total dose per patient, mg (or Vol% for Desfluran)	Min	5.0	0.3	1500.0	4.0	200.0	0.0	30.0	0.0
	Max	6.5	1.2	1500.0	86.0	2081.6	6.0	220.0	1.5
	Median	6.0	0.4	1500.0	45.0	795.0	2.1	60.0	0.1
	Mean	5.9	0.5	1500.0	45.0	869.4	2.1	68.5	0.1
	Std	0.6	0.3	.	58.0	470.0	1.7	38.1	0.3
Number of patients		4	7	1	2	59	47	26	53

		Group							
		Tapentadol							
		Anaesthetic							
		Desfluran	Fentanyl	Midazolam	Propofol	Remifentanyl	Rocuronium	Succinylcholin	Sufentanil
Total dose per patient, mg (or Vol% for Desfluran)	Min	5.0	0.1	1.0	32.5	0.0	10.0	20.0	0.0
	Max	13.7	0.7	1.0	2340.0	6.6	80.0	20.0	0.8
	Median	9.4	0.4	1.0	800.0	1.3	50.0	20.0	0.0
	Mean	9.4	0.4	1.0	892.6	1.9	50.6	20.0	0.1
	Std	6.2	0.2	.	502.4	1.5	17.8	.	0.1
Number of patients		2	7	1	56	46	18	1	49

23.1.2.9 Duration of opioid intake

Table 30. Dauer der Opioidaufnahme (Morphin als Rescue-Medikation oder Palexia® als Bedarfsanalgesie)

	Group														
	Control							Tapentadol							
	Visit of last opioid administration							Visit of last opioid administration							
	2	4	5	6	7	8	9	3	4	5	6	7	8	9	10
Visit of first opioid administration															
2	1	1	2	17	20	13	2	.	.	3	10	15	8	4	3
3	.	1	.	1	.	.	.	2	1	1	2	2	.	.	.
4	1	.	.	.	1
5	1	1	1	.	.
Number of patients	1	2	2	18	21	13	2	2	2	4	13	18	9	4	3

Table 31. Dauer der Opioidaufnahme (Palexia® retard als Basisanalgesie)

	Group					
	Tapentadol					
	Visit of last opioid administration					
	5	6	7	8	9	10
Visit of first opioid administration						
5	3	14	18	13	3	4
6	.	1
Number of patients	3	15	18	13	3	4

23.2 Safety

Die Safety-Population für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte umfasst alle Patientinnen, die in die Studie aufgenommen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es wurden nur adverse events (AEs) ausgewertet, die nach der ersten Verabreichung der Studienmediation (Etoricoxib und/oder Tapentadol) auftraten.

AEs traten bei 98 Patientinnen auf. Bei zwei Patientinnen trat ein AE mehrmals (zweimal) auf, es wurde nur einmal mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt. Die Prozentzahlen in Table 33 beziehen sich auf die Anzahl der Patientinnen je Gruppe.

23.2.1 Adverse events

Table 32. Häufigkeit von AEs nach Schweregrad gemäß CTCAE, Version 4.0

<i>Intensity (CTCAE)</i>	<i>Control</i>	<i>Tapentadol</i>	<i>Total</i>
<i>Grade 1</i>	38	48	86
<i>Grade 2</i>	71	82	153
<i>Grade 3</i>	8	5	13
<i>Total</i>	117	135	252

Table 33. Adverse events (AEs) occurring after first administration of investigational drug (etoricoxib and/or tapentadol), counted once per patient (highest grade)
N (number of patients who experienced the specified AE and grade in each group), percentages refer to n (number of patients in each group), N_SOC (minimum number of AEs occurring in the specified system organ class in both groups, N_PT (number of patients in both groups who experienced the specified AE)

				Control (n=59)						Tapentadol (n=56)					
				Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
System Organ Class	N_SOC	Preferred Term	N_PT	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	82	Procedural hypotension	42	8	13.6 %	13	22.0 %	.	.	9	16.1 %	12	21.4 %	.	.
		Procedural vomiting	14	.	.	6	10.2 %	8	14.3 %	.	.
		Procedural nausea	8	1	1.7 %	1	1.7 %	.	.	1	1.8 %	4	7.1 %	1	1.8 %
		Procedural pain	6	.	.	4	6.8 %	2	3.6 %	.	.
		Post procedural haemorrhage	4	.	.	1	1.7 %	3	5.1 %
		Procedural complication	2	1	1.7 %	.	.	1	1.8 %	.	.
		Procedural hypertension	2	.	.	1	1.7 %	1	1.8 %	.	.
		Post procedural complication	1	1	1.7 %
		Wound haematoma	1	.	.	1	1.7 %
		Wound haemorrhage	1	.	.	1	1.7 %
		Wound secretion	1	.	.	1	1.7 %
Gastrointestinal disorders	49	Flatulence	19	3	5.1 %	7	11.9 %	.	.	5	8.9 %	4	7.1 %	.	.
		Constipation	16	2	3.4 %	4	6.8 %	.	.	5	8.9 %	5	8.9 %	.	.
		Nausea	8	.	.	1	1.7 %	5	8.9 %	2	3.6 %
		Vomiting	3	.	.	1	1.7 %	1	1.8 %	1	1.8 %
		Abdominal pain	1	1	1.7 %
		Abdominal pain upper	1	.	.	1	1.7 %
		Diarrhoea	1	1	1.8 %
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22	Hypoxia	14	3	5.1 %	11	19.6 %
		Oropharyngeal pain	4	1	1.7 %	2	3.6 %	1	1.8 %	.	.
		Dyspnoea	3	1	1.7 %	.	.	1	1.7 %	.	.	1	1.8 %	.	.
		Rhinorrhoea	1	1	1.8 %

System Organ Class	N_SOC	Preferred Term	N_PT	Control (n=59)						Tapentadol (n=56)					
				Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
				N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Vascular disorders	16	Hypertensive crisis	9	.	.	7	11.9 %	2	3.6 %	.	.
		Hypotension	3	.	.	2	3.4 %	.	.	1	1.8 %
		Circulatory collapse	2	1	1.7 %	1	1.8 %	.	.
		Hot flush	1	1	1.8 %
		Hypertension	1	1	1.8 %	.	.
Psychiatric disorders	15	Sleep disorder	12	3	5.1 %	3	5.1 %	.	.	1	1.8 %	5	8.9 %	.	.
		Depressive symptom	1	.	.	1	1.7 %
		Disorientation	1	1	1.8 %
		Restlessness	1	1	1.8 %	.	.
General disorders and administration site conditions	15	Pain	7	.	.	3	5.1 %	4	7.1 %	.	.
		Oedema peripheral	6	3	5.1 %	2	3.6 %	1	1.8 %	.	.
		Chest pain	1	1	1.8 %	.	.
		Chills	1	.	.	1	1.7 %
		Headache	4	2	3.4 %	1	1.7 %	1	1.8 %	.	.
Nervous system disorders	9	Dizziness	3	3	5.4 %	.	.
		Sensory disturbance	1	1	1.8 %	.	.
		Tremor	1	1	1.8 %
		Back pain	6	4	6.8 %	1	1.8 %	1	1.8 %	.	.
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8	Musculoskeletal pain	2	.	.	1	1.7 %	.	.	1	1.8 %
		Anaemia	4	.	.	2	3.4 %	1	1.7 %	1	1.8 %
Blood and lymphatic system disorders	7	Leukocytosis	2	2	3.6 %	.	.
		Haemorrhagic anaemia	1	1	1.8 %	.	.
		Hypokalaemia	4	3	5.1 %	1	1.8 %
Metabolism and nutrition disorders	6	Acidosis	1	.	.	1	1.7 %

Control (n=59)										Tapentadol (n=56)						
				Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 1		Grade 2		Grade 3		
System	Organ Class	N_SOC	Preferred Term	N_PT	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Cardiac disorders		6	Hypocalcaemia	1	1	1.8 %
			Tachycardia	3	1	1.7 %	2	3.6 %	.	.
			Bradycardia	1	1	1.8 %	.	.
			Extrasystoles	1	.	.	1	1.7 %
Investigations		6	Sinus tachycardia	1	.	.	1	1.7 %
			C-reactive protein increased	2	.	.	1	1.7 %	1	1.8 %	.	.
			Prothrombin time prolonged	2	.	.	1	1.7 %	1	1.8 %	.	.
			Blood glucose abnormal	1	.	.	1	1.7 %
Skin and subcutaneous tissue disorders		4	Blood urine present	1	1	1.8 %	.	.	
			Pruritus	3	1	1.7 %	2	3.6 %	.	.
			Rash	1	1	1.8 %
Infections and infestations		4	Urinary tract infection	2	2	3.6 %	.	.	
			Nosocomial infection	1	.	.	1	1.7 %
			Pneumonia	1	1	1.8 %	.
Ear and labyrinth disorders		1	Vertigo	1	1	1.8 %	.	.	
Immune system disorders		1	Hypersensitivity	1	1	1.7 %
Reproductive system and breast disorders		1	Vaginal haematoma	1	1	1.8 %	.	.

23.2.2 Adverse reactions

Adverse reactions (ARs) traten bei 79 Patientinnen auf, davon waren 37 Patientinnen in der Kontrollgruppe und 42 Patientinnen in der Tapentadolgruppe.

Table 34. Häufigkeit von ARs (kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation: certain, possible, or probable) nach Schweregrad gemäß CTCAE, Version 4.0

Intensity (CTCAE)	Control	Tapentadol	Total
Grade 1	20	33	53
Grade 2	39	53	92
Grade 3	0	4	4
Total	59	90	149

Table 35. Häufigkeit von ARs nach kausalem Zusammenhang mit Studienmedikation

Preferred Term	Group					
	Control			Tapentadol		
	Relation to investigational drug			Relation to investigational drug		
	Possible	Probable	Total	Possible	Probable	Total
	Number	Number	Number	Number	Number	Number
Procedural hypotension	17	.	17	16	.	16
Constipation	.	6	6	2	8	10
Flatulence	6	2	8	7	1	8
Procedural vomiting	.	6	6	.	8	8
Hypoxia	.	3	3	.	11	11
Sleep disorder	3	3	6	6	.	6
Nausea	.	1	1	1	6	7
Procedural nausea	.	2	2	2	4	6
Vomiting	.	1	1	.	2	2
Dizziness	.	.	.	1	2	3
Pruritus	.	1	1	.	2	2
Hypertensive crisis	1	.	1	1	.	1
Hypotension	2	.	2	.	.	.
Bradycardia	.	.	.	1	.	1
Extrasystoles	1	.	1	.	.	.
Vertigo	1	1
Diarrhoea	.	.	.	1	.	1
Chills	1	.	1	.	.	.
Oedema peripheral	.	.	.	1	.	1
Post procedural complication	1	.	1	.	.	.
Procedural hypertension	1	.	1	.	.	.
Headache	.	.	.	1	.	1
Tremor	.	.	.	1	.	1
Disorientation	.	.	.	1	.	1
Restlessness	.	.	.	1	.	1
Rash	.	.	.	1	.	1
Circulatory collapse	1	.	1	.	.	.

<i>Preferred Term</i>	<i>Group</i>					
	<i>Control</i>			<i>Tapentadol</i>		
	<i>Relation to investigational drug</i>			<i>Relation to investigational drug</i>		
	<i>Possible</i>	<i>Probable</i>	<i>Total</i>	<i>Possible</i>	<i>Probable</i>	<i>Total</i>
	<i>Number</i>	<i>Number</i>	<i>Number</i>	<i>Number</i>	<i>Number</i>	<i>Number</i>
<i>Hypertension</i>	.	.	.	1	.	1
<i>Total</i>	34	25	59	45	45	90

Bei sechs Patientinnen in der Tapentadolgruppe überschritt die Tagesdosis Palexia (Summe aus Palexia® retard und Palexia® 50 mg film-coated tablets) am ersten und/ oder zweiten Studientag 500 mg. Bei zwei der sechs Patientinnen wurden am zweiten Studientag 600 mg bzw. 650 mg Palexia® retard und zusätzlich 100 mg Palexia® 50 mg film-coated tablets verabreicht. Es traten 21 ARs bei diesen sechs Patientinnen auf.

Table 36. Häufigkeit von ARs (kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation: certain, possible, or probable) nach Schweregrad gemäß CTCAE, Version 4.0 für sechs Patientinnen mit mindestens einer Tagesdosis Palexia > 500 mg

<i>Intensity (CTCAE)</i>	<i>Total</i>
<i>Grade 1</i>	5
<i>Grade 2</i>	14
<i>Grade 3</i>	2
<i>Total</i>	21

Table 37. Häufigkeit von ARs nach kausalem Zusammenhang mit Studienmedikation für sechs Patientinnen mit mindestens einer Tagesdosis Palexia > 500 mg

<i>Preferred Term</i>	<i>Relation to investigational drug</i>		
	<i>Possible</i>	<i>Probable</i>	<i>Total</i>
	<i>Number</i>	<i>Number</i>	<i>Number</i>
<i>Nausea</i>	1	3	4
<i>Procedural hypotension</i>	3	.	3
<i>Vomiting</i>	.	2	2
<i>Dizziness</i>	.	2	2
<i>Vertigo</i>	.	1	1
<i>Disorientation</i>	1	.	1
<i>Procedural nausea</i>	1	.	1
<i>Restlessness</i>	1	.	1
<i>Tremor</i>	1	.	1
<i>Constipation</i>	1	.	1
<i>Flatulence</i>	1	.	1
<i>Pruritus</i>	.	1	1
<i>Diarrhoea</i>	1	.	1
<i>Sleep disorder</i>	1	.	1
<i>Total</i>	12	9	21

23.2.3 Serious adverse events

Es trat ein schwerwiegendes AE auf.

Table 38. Schwerwiegendes AE

<i>Preferred Term</i>	<i>Intensity (CTCAE)</i>	<i>Relation to investigational drug</i>	<i>Group</i>
Pneumonia	Grade 3	unlikely	Tapentadol

23.3 Indication: Prostatectomy

Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf einen Patienten in der Kontrollgruppe.

23.3.1 Patient characteristics

Table 39. Patientencharakterika

ASA status	ASA 2
Smoking status	Non-smoker
Apfel score	39 %
Age, y	47.0
Height, cm	162.0
Weight, kg	90.0
Body mass index, kg/m ²	34.3

Bei der körperlichen Untersuchung wurden keine Auffälligkeiten gefunden. Es wurden zwei zurückliegende und zwei aktuelle Erkrankungen dokumentiert, die zum Zeitpunkt der Anamnese nicht behandelt wurden.

23.3.2 Primary endpoint

Kumulativer simplified PONV impact scale score über 48 Stunden postoperativ als AUC = 0

23.3.3 Secondary endpoints

23.3.3.1 Opioid-related symptoms (SDS)

Table 40. Opioidassoziierte Symptome - durchschnittlicher Symptom Distress Scale (SDS) Score

Visit	Constipation	Drowsiness	Dizziness	Confusion	Fatigue	Dry mouth
5	.	3.13333	2.13333	2.8	3.13333	3.66667
6	.	2.53333	.	1.6	1.20000	2.80000
7	1.86667	1.93333	.	.	1.26667	1.26667
8	2.46667	2.80000
9	.	.	1.53333	.	2.13333	.

Übelkeit, Erbrechen, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Konzentrationsschwierigkeiten, Juckreiz und Kopfschmerzen traten nie auf.

23.3.3.2 Satisfaction and activity level (HORQ)

Table 41. HOQR Scores

	Visit	
	7	9
Activity level, %	50.0	50.0
Satisfaction level (1=very satisfied, 6=very dissatisfied)	2.0	2.0

23.3.3.3 Well-being during the perioperative period of the hospital stay (PPP33)

Table 42. PPP33 Scores

Information	3.4
Autonomie	2.2
Kommunikation	3.5
Beschwerden	3.8
Schmerzen	3.0
Ruhe	3.0
Angst	2.5
Hotel	3.0
PPP33 Summenscore	103.0

23.3.3.4 PPP16-FT-Questionnaire (postoperative period)

Table 43. PPP16 Scores

Autonomie	3.2
Beschwerden	3.6
Schmerzen	1.7
Ruhe	1.0
PPP16 Summenscore	44.0

23.3.3.5 Drug amount used: basic analgesic regimen, rescue and as needed medication

Basismedikation: Verbrauch an Etoricoxib = 300 mg

Rescue-Medikation: Verbrauch an Morphin = 47 mg

23.3.3.6 Pain measurement

Table 44. Maximaler NRS score

Visit	Maximum NRS score
2	8
3	7
4	6
5	6
6	5
7	4
8	4

Kumulativer maximaler NRS score über 48 Stunden postoperativ als AUC = 192,1

23.3.3.7 Health-related quality of life (SF-12 questionnaire)

Table 45. SF-12 Summenskalen unter Verwendung von Regressionsgewichten aus der allgemeinen US-Bevölkerung

Visit 0	
SF-12 mental component summary measure	-2.0
SF-12 physical component summary measure	-9.9

Table 46. Standardisierte SF-12 Summenskalen durch „Norm-Based-Scoring“, basierend auf einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 in der allgemeinen US-Bevölkerung

Visit 0	
Standardized SF-12 mental component summary measure	58.8
Standardized SF-12 physical component summary measure	46.7

23.3.3.8 Amount of anaesthetic given by BIS-guided anesthesia (target BIS range: 40-60)

Table 47. Narkosemittelverbrauch

Anaesthetic	Total dose, mg
Propofol	2500.00
Sufentanil	0.17

23.3.3.9 Duration of opioid intake

Die erste Morphingabe erfolgte zu Visite 2, die letzte zu Visite 8.

23.3.4 Safety

Nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Etoricoxib) traten zwei AEs auf.

Table 48. AEs nach erster Verabreichung der Studienmedikation

System Organ Class	Preferred Term	Intensity (CTCAE)	Seriousness	Relation to investigational drug
Injury, poisoning and procedural complications	Procedural hypotension	Grade 2	No	possible
Injury, poisoning and procedural complications	Procedural pain	Grade 2	No	unlikely

23.4 Conclusion

In der Studie sollte die Eignung von Tapentadol zur perioperativen Schmerztherapie anhand des Auftretens von postoperativer Übelkeit und Erbrechen untersucht werden. Zur Beurteilung der Therapiewirksamkeit wurde in beiden Gruppen der kumulative Simplified PONV Impact Score über 48 Stunden postoperativ als AUC (primärer Endpunkt) herangezogen. Es zeigte sich, dass postoperative Übelkeit und Erbrechen in einem wesentlich geringeren Ausmaß als für die Fallzahlberechnung angenommen auftraten, sowohl hinsichtlich Auftretenshäufigkeit als auch Beeinträchtigungsstärke. In der ITT Population hatten 40 von 59 Patientinnen in der Kontrollgruppe und 31 von 56 Patientinnen in der Tapentadolgruppe zu allen Zeitpunkten einen Simplified PONV Impact Score von 0 und damit $AUC=0$, in der Per-Protokoll Population waren es 31 von 46 Patientinnen in der Kontrollgruppe und 28 von 49 Patientinnen in der Tapentadolgruppe. Die Nullhypothese „kein Unterschied im primären Endpunkt zwischen den Gruppen“ konnte auf dem zweiseitigen 5 % Signifikanzniveau nicht verworfen werden. Die ITT Analysen lieferten p-Werte von 0,0975 (LOCF) und 0,1215 (WOOF), die Per-Protokoll Analyse ergab einen p-Wert von 0,1972.

Eine Patientin in der Tapentadolgruppe erhielt nur die Basisanalgesie, von den 55 Patientinnen, die darüber hinaus Schmerzmittel benötigten, bekamen 18 Patientinnen Tapentadol als Bedarfsanalgesie. Der mediane Morphinäquivalentverbrauch je Patientin für die Rescue- und/ oder Bedarfsanalgesie lag bei 27 mg in der Kontrollgruppe und bei 26 mg in der Tapentadolgruppe, die entsprechenden mittleren Verbräuche lagen bei 34,1 mg bzw. 27 mg.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe traten in der Tapentadolgruppe deutlich mehr adverse reactions auf. Bei 25 von den 59 ARs in der Kontrollgruppe wurde ein Zusammenhang mit der Studienmediation als “probable” eingestuft, in der Tapentadolgruppe bei 45 von 90 ARs.

24 Date of report

24 October 2017