

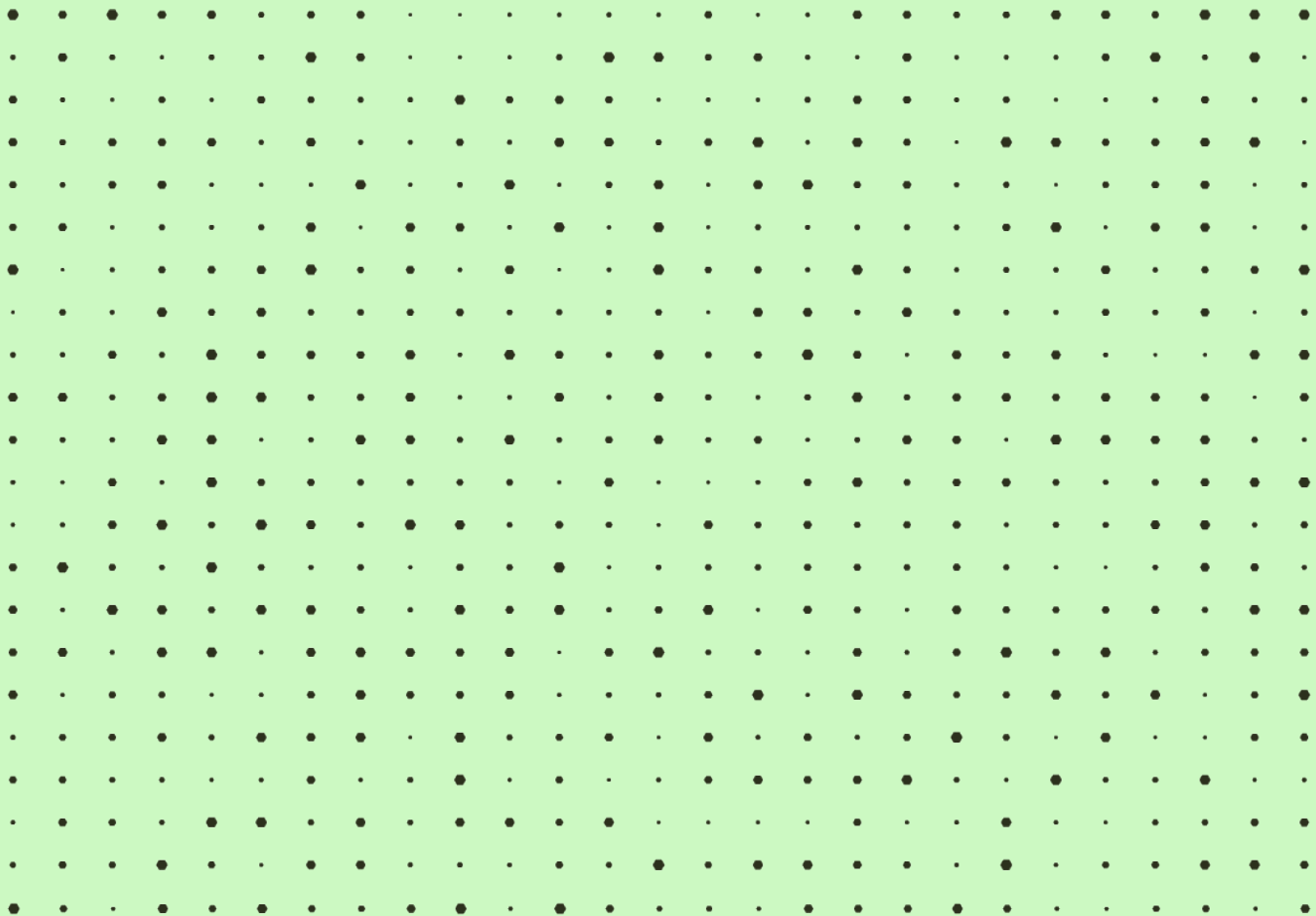
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

# Metoksyfluran (Penthrox)

Til behandling av moderate og sterke smerter som følge av traume hos voksne som er ved bevissthet

ID2023\_037

20.02.2025



## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider ([www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no))

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

# Metodevurdering av ID2023\_037

## Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Pentrox (metoksyfluran). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av metoksyfluran ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget, miljøpåvirkning og budsjettkonsekvenser. Pentrox fikk markedsføringstillatelse (MT) i 2018 gjennom gjensidig anerkjennelsesprosedyre med Storbritannia som utrederland. Ved utstedelse av MT, er det vurdert at metoden har en nytte som overstiger risikoen for bruk. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. I henhold til bestillingen fra Nye Metoder har DMP også gjennomført en deskriptiv vurdering av miljøhensyn knyttet til metoksyfluran. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av POA Pharma Scandinavia AB, samt konsultasjon med medisinske fageksperter om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag. Miljødirektoratet har bidratt til å kvalitetssikre vurderingen av miljøhensynet.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_037: En forenklet metodevurdering som belyser økonomi og miljøpåvirkning gjennomføres ved Statens legemiddelverk for metoksyfluran (Pentrox) som akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne som er ved bevissthet.
Legemiddelfirma	POA Pharma Scandinavia AB
Preparat	Pentrox
Virkestoff	Metoksyfluran
ATC-kode	N02BG09
Aktuell indikasjon	Akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne pasienter som er ved bevissthet.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Pentrox (ID2017_074) er tidligere vurdert av DMP som 2.- eller 3.linjebehandling av akutt (moderat til alvorlig) smerte - besluttet ikke innført 18.03.2019.
Virkningsmekanisme	Inhalasjonsanestetikum. Mekanismen for den smertelindrende effekten av metoksyfluran er ikke fullstendig klarlagt.
Dosering	En flaske på 3 ml gis som én enkeltdose. Flasken administreres ved å bruke inhalatoren som følger med legemiddelet. En flaske nummer to bør kun brukes ved behov. Det anbefales ikke mer enn 6 ml daglig eller administrering over flere påfølgende dager. Den totale dosen til en pasient i løpet av én uke bør ikke overstige 15 ml.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>

## Sykdom

Akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume	
Om sykdommen	Smerte er en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som følge av faktisk eller potensiell vevsødeleggelse. Smerte er alltid subjektiv.
Pasientgrunnlag i Norge	Basert på tall fra Vestfold og innspill fra medisinske fageksperter antas det å være om lag 3 300 pasienter hvert år. Dette estimatet er svært usikkert.
Behandling i norsk klinisk praksis	Behandling av smerte følger generelt WHO's smertetrapp, der valg av analgetika baseres på smerteintensitet og behov. I norsk klinisk praksis innebærer behandling av moderate til sterke akutte smerter ofte en kombinasjon av ikke-opioide analgetika og opioider.
Plassering av metoksyfluran i behandlingsalgoritmen	Metoksyfluran forventes som en tilleggsbehandling til dagens eksisterende smertestillende behandling, primært som en bro til andre eksisterende behandlinger i en prehospital eller ambulant setting.

## DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

### Nytte

Effekten og sikkerheten til metoksyfluran sammenlignet med placebo ble evaluert i den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte multisenterstudien STOP!. I tillegg er InMEDIATE- og MEDITA-studiene, begge randomiserte, kontrollerte multisenterstudier med aktive komparatorer, inkludert som støttestudier for dokumentasjon av effekt og sikkerhet.

Pasientene som deltok i disse studiene var hovedsakelig voksne med moderate til alvorlige akutte smerter, primært som følge av kontusjon eller fraktur forårsaket av traumer. Behandlingen fant sted hovedsakelig i akuttmottak. I STOP!-studien var gjennomsnittsalderen rundt 30 år, og 60 % av pasientene var menn. Studiepopulasjonene vurderes som i hovedsak representative og overførbare til norske pasientpopulasjon, selv om det kan forekomme mindre forskjeller siden studiene er utført i Storbritannia og Spania.

Basert på data fra STOP!, InMEDIATE og MEDITA studiene kan effektresultatene oppsummeres i følgende hovedpunkter:

Smertelindring med metoksyfluran ble rapportert hos mellom 83 % og 95 % av pasientene, basert på resultater fra de tre studiene. Behandling med metoksyfluran viste signifikant smertelindring ved moderate og sterke smerter sammenlignet med placebo i STOP! studien og aktive komparatorer (standard behandling) i InMEDIATE og MEDITA studiene.

Median tid til rapportert smertelindring med metoksyfluran var 4 minutter i placebo-studien, mens den var 10 og 9 minutter i henholdsvis InMEDIATE- og MEDITA-studiene. Smertelindringseffekten av metoksyfluran avtok raskere hos pasienter med sterke smerter. Studiene tyder på at det er et begrenset behov for tilleggsmedisinering med andre smertestillende etter behandling med metoksyfluran.

Sikkerhetsdata fra studiene viser at det generelt var flere rapporterte uønskede medisinske hendelser for metoksyfluran sammenlignet med både placebo og standard analgetisk behandling. De hyppigst rapporterte bivirkningene var svimmelhet og søvnighet. Flertallet av bivirkningene ble klassifisert som milde og forbigående, med en varighet på under én dag.

Metoksyfluran administreres ved selvadministrasjon via en håndholdt inhalator under tilsyn av helsepersonell, der pasienten inhalerer legemidlet etter behov for å oppnå tilstrekkelig smertekontroll. Ifølge medisinske fagekspert, vurderes metoksyfluran til å bli en tilleggsbehandling som ikke i betydelig grad vil forskyve eller erstatte dagens behandlingsalternativer. Den praktiske administrasjonsformen gjør det særlig egnet for bruk i utilgjengelige skadesteder utendørs. Ved ankomst til ambulanse vil andre behandlingsalternativer vanligvis prioriteres, men metoksyfluran kan være aktuelt dersom det oppstår utfordringer med å etablere venøs tilgang, for eksempel ved hypotermi.

Basert på tilgjengelige studiedata og innspill fra medisinske fagekspert vurderer DMP at metoksyfluran er en trygg og effektiv behandling som er mest aktuelt i en prehospital setting, primært som en tilleggsbehandling til eksisterende analgetisk behandling. Fordelene med metoksyfluran inkluderer enkel administrasjon, rask innsettende smertelindring, og særlig nytte i situasjoner hvor venøs tilgang ikke er mulig. Dette gjør legemidlet spesielt relevant i ressursbegrensede settinger eller på steder som er vanskelig tilgjengelige. DMP vurderer at legemiddelet kan dekke et medisinsk behov i en prehospital setting som en brobehandling frem til ankomst i ambulanse med eksisterende analgetika, eller ved utfordringer med venøs tilgang.

### **Ressursbruk**

DMP vurderer at behandling med metoksyfluran primært har en rolle som brobehandling til eksisterende smertestillende behandling. Legemiddelkostnaden for en behandling med metoksyfluran er NOK 399,5, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette er kostnad for en flaske (inkl. inhalator), som er tilstrekkelig i de aller fleste tilfeller ifølge medisinske fagekspert sine antakelser. To flasker vil kunne gis i enkelte tilfeller. Ifølge medisinske fagekspert vil metoksyfluran først og fremst gis i tillegg til, dvs. før standardbehandling, og i noen tilfeller erstatte dagens standardbehandling, først og fremst morfin. Til sammenligning er legemiddelkostnaden for en dose IV morfin til en gjennomsnittlig 70 kg person NOK 42,5 basert på maksimal uten mva.

### **Alvorlighet**

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av akutte moderate til sterke smerter ved traume for bevisste voksne pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Akutt smerte kan oppstå som et symptom på et bredt spekter av tilstander, inkludert traume. Akutt smerte kan ha en umiddelbar negativ innvirkning på pasientens livskvalitet, og kan evt. vanskeliggjøre transport til akuttmottak. Smerte ved traume er imidlertid vanligvis kortvarig, og reversibel gjør smertens kortvarige natur det vanskelig å forutsi langvarige effekter og relaterte helseutfall.

### **Budsjettvirkninger**

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk metoksyfluran ved behandling av akutt moderat til alvorlig smerte vil være om lag 1,3 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at om lag 3 300 pasienter vil behandles med metoksyfluran årlig, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. DMP har antatt et stabilt pasientantall over tid og de årlige budsjettkonsekvensene er derfor også like de fem første årene. Pasientantallet og budsjettberegningene forutsetter at legemidlet kun benyttes i den skisserte setting, altså som en brobehandling ved utilgjengelige skadesteder, til eksisterende smertestillende behandling i ambulanse. Estimert på antall pasienter er imidlertid svært usikkert.

### Usikkerhet

DMP har basert på studiedata og innspill fra medisinske fageksperter vurdert at smertelindring med metoksyfluran har en klinisk relevant effekt ved både moderate og sterke smerter. Basert på studiedata er det usikkerhet knyttet til graden av smertelindring og varigheten av effekten hos pasienter med sterke smerter. Medisinske fageksperter uttrykker også at det er uklart hvor godt metoksyfluran kan behandle sterke smerter.

Studiepopulasjonene framstår som representative for norske pasienter, selv om det kan være mindre forskjeller sammenlignet med norske pasienter siden studiene er utført i Storbritannia og Spania. I studiene ble metoksyfluran primært gitt ved akuttmottak, mens det i Norge er mest aktuelt å gi metoksyfluran før ankomst i akuttmottak, dvs. på skadested. Om dette har betydning for effekt er ukjent. Videre er smerteintensiteten i de tre effektstudiene målt ved bruk av to ulike instrumenter, NRS og VAS. Selv om det er likheter mellom disse skalaene, er det usikkert i hvilken grad de måler samme smerteintensitet hos pasienter med akutt traume.

Det pågår en norsk studie, PreMeFen, en randomisert kontrollert, åpen, ikke-inferioritetsstudie med tre behandlingsarmer som undersøker effekten av metoksyfluran sammenlignet med intranasal fentanyl og intravenøs morfin for akutte smerter i en prehospital setting. Denne vil kunne gi mer informasjon om bruk i norsk klinisk praksis. Analysene fra denne forventes ferdigstilt i 2025.

Antall pasienter som har behov for behandling av moderat til alvorlig smerte ved traume er usikkert. I tillegg er det uvisst i hvor stor grad metoksyfluran vil tas i bruk ved en potensiell innføring. Beregningene av budsjettkonsekvensene er derfor beheftet med usikkerhet.

### Miljøhensyn

I henhold til bestillingen fra Nye Metoder har DMP gjennomført en deskriptiv vurdering av miljøhensyn knyttet til metoksyfluran, med bakgrunn i at fluraner er potente klimagasser. Aspekter rundt uhensiktsmessig eksponering og avfallshåndtering er også inkludert.

En gjennomgang av klimagassutslipp fra spesialisthelsetjenesten i Norge viser at det samlede utslippet i 2022 var estimert til 449 687 tonn CO<sub>2</sub>-ekvivalenter. Av dette utgjorde medisinske gasser 4%. Noen anestesigasser har et svært høyt klimafotavtrykk og kan bidra til økt global temperatur og klimaendringer i relevant grad. Den mest klimabelastende gassen blant tilgjengelige anestesigasser er desfluran, som har en CO<sub>2</sub>-ekvivalent på 2 540 kg pr 1 kg gass. En livssyklusanalyse viser at metoksyfluran har en CO<sub>2</sub>-ekvivalent på 0,84 kg pr 1 kg gass. Basert på miljøavtrykk i form av CO<sub>2</sub>-ekvivalenter har metoksyfluran har et høyere miljøavtrykk enn morfin og andre smertestillende legemidler som fentanyl og ketamin.

Basert på innspill fra medisinske fageksperter vurderes risikoen for utilsiktet eksponering for helsepersonell som til stede, selv om Pentrox inhalatoren har et kullfilter som er ment å absorbere pasientens utpust. Målinger viser at eksponeringsnivåer av metoksyfluran hos helsepersonell er betydelig lavere enn grensen for nefrotoksisitet. DMP vurderer eksponering som mulig, særlig i lukkede miljøer (f.eks. ambulanser), men lave doser metoksyfluran anses som trygge for helsepersonell.

Pentrox inhalatoren er designet for engangsbruk og skal kastes i tråd med lokale retningslinjer. Det finnes foreløpig ingen spesifikk informasjon som tilsier at Pentrox-inhalatoren eller evt. avfallsgass kan gjenvinnes.

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>2</b>
<b>Metodevurdering av ID2023_037</b> .....	<b>3</b>
Metode .....	3
Sykdom .....	4
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden .....	4
<b>Innholdsfortegnelse</b> .....	<b>7</b>
<b>Logg</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Bakgrunn</b> .....	<b>10</b>
1.1 Behandling av moderate til sterke akutte smerter i norsk klinisk praksis .....	10
1.2 Forventet plassering av metoksyfluran i behandlingsalgoritmen .....	10
<b>2. Klinisk evidensgrunnlag</b> .....	<b>11</b>
2.1 Oversikt over relevant studie .....	11
2.2 Resultater .....	12
2.2.1 Effekt .....	14
2.2.2 Sikkerhet .....	18
<b>3. Miljøhensyn</b> .....	<b>19</b>
<b>4. Budsjettberegninger</b> .....	<b>21</b>
4.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med metoksyfluran ved akutt traume med moderate til sterke smerter i Norge .....	21
4.2 Estimat av kostnader per pasient .....	21
4.3 Budsjettkonsekvenser .....	22
4.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten .....	22
<b>Referanser</b> .....	<b>24</b>
<b>Appendiks 1: Informasjon og formaliteter</b> .....	<b>26</b>
<b>Appendiks 2: Pasientkarakteristika for MEDITA og InMEDIATE studiene</b> .....	<b>30</b>
<b>Appendiks 3: Smertestillende i InMEDIATE-studien</b> .....	<b>32</b>
<b>Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent</b> .....	<b>34</b>

# Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for pentrox (metoxyfluran)	22-03-2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-05-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	27-06-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	01-10-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	01-10-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	20-11-2024
Rapport ferdigstilt	20-02-2025
Total tid hos DMP <sup>1</sup>	238 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	65 dager
<b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>2</sup></b>	<b>173 dager</b>
Herunder <sup>3</sup> :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	96 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	96 dager

<sup>1</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>2</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>3</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.



Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Harald Isachsen	Helse Nord
Harald Lenz	Helse Sør-øst
Finn Robert Lund	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ane Funderud	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Ailan Phan	Saksutreder	Rådgiver
Ida Kommandantvold	Saksveileder/kvalitetssikrer	Rådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

# 1. Bakgrunn

## 1.1 Behandling av moderate til sterke akutte smerter i norsk klinisk praksis

Effektiv behandling av akutte smerter er viktig for å redusere lidelse, forhindre komplikasjoner og fremme tilheling. Optimal smertelindring lindrer smerte etter traumer, legger til rette for tilheling og gjør det lettere for pasienten å mobilisere (1).

Det finnes ikke nasjonale retningslinjer for smertebehandling ved traume ifølge de medisinske fagekspertene DMP har konsultert med. Av retningslinjer som brukes nevner de metodebok.no, og FRAM (Felles retningslinjer for ambulansetjenesten) som de fleste ambulansetjenestene i landet etter hvert har sluttet opp om. Generelt følger behandling av smerte WHO's smertetrapp (2), hvor valg av analgetika baseres på smerteintensitet og behov. I norsk klinisk praksis innebærer behandling av moderate til sterke akutte smerter ofte en kombinasjon av ikke-opioide analgetika og opioider.

Ved milde til moderate smerter anbefales ikke-opioide analgetika som grunnbehandling. Dette inkluderer paracetamol og NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende midler), som kan redusere behovet for opioider, og dermed begrense risikoen for opioidrelaterte bivirkninger. Paracetamol er førstevalget da det sjelden gir bivirkninger. Ved mer intense smerter eller der ikke-opioide midler alene ikke gir tilstrekkelig smertelindring, suppleres behandlingen med opioider, som har en sterkere smertestillende effekt, men også en høyere risiko for bivirkninger som sedasjon og respirasjonsdepresjon. Opioider som fentanyl og morfin brukes i klinisk praksis for effektiv smertelindring, særlig ved akutte eller sterke smerter. Disse legemidlene administreres primært intravenøst for å sikre rask innsettende effekt og kontroll over doseringen. Ketamin, selv om det ikke klassifiseres som et opioid, benyttes også i smertelindring på grunn av sin dissosiative og analgetiske virkning. Administrasjon av ketamin skjer vanligvis intravenøst.

Valg av medikament og administrasjonsmåte vurderes ut fra smerteintensitet, pasientens tilstand og risiko for bivirkninger (1,3).

## 1.2 Forventet plassering av metoksyfluran i behandlingsalgoritmen

Basert på innspill fra medisinske fagekspertene vurderes metoksyfluran som aktuelt kun i en prehospital eller ambulant setting, hovedsakelig som et supplement, dvs. i tillegg til eksisterende behandlingsalternativer. Ved ankomst til sykehus eller legevakt vil andre analgetika, som morfin ofte prioriteres av økonomiske og praktiske hensyn. Bruken av metoksyfluran er hovedsakelig relevant utendørs, eller andre utilgjengelige steder. Særlig i fasen hvor pasienten fraktes fra skadestedet til ambulanse, som en bro til eksisterende smertestillende behandling.

En av de største fordelene med metoksyfluran er enkel administrasjon da det ikke krever venøs tilgang. Det festes på pasientens håndledd og pasienten regulerer selv dosen i forhold til behov. Dette gjør det spesielt egnet ved utilgjengelige skadesteder, som for eksempel i fjellområder. Når pasienten kommer til ambulanse vil først og fremst andre behandlingsalternativer brukes, men metoksyfluran kan være aktuelt i ambulanse hvis det av en eller annen grunn er vanskelig å få venøs tilgang (som f.eks. ved hypotermi).

Metoksyfluran vurderes som en tilleggsbehandling til dagens behandlingsalternativer som primært omfatter IV morfin, IV fentanyl og evt. intranasal fentanyl og IV ketamin. Ifølge medisinske fagekspertene vil metoksyfluran i liten grad erstatte eller redusere bruken av disse standardbehandlingene. Ved innføring vil det primært bli brukt som en bro til eksisterende behandling (IV fentanyl/morfin eller IV ketamin evt. intranasalt fentanyl og ketamin), og kan potensielt redusere noe av behovet for morfin (anslagsvis erstatte

1-2 doser opiat). En dose metoksyfluran (3 ml) vurderes som tilstrekkelig for de aller fleste tilfeller, men prehospital faktor, som tid og kjørelengde til sykehus, kan påvirke behovet for antall doser.

## 2. Klinisk evidensgrunnlag

### 2.1 Oversikt over relevant studie

Metoksyfluran (Penthrox) fikk i 2018 innvilget markedsføringstillatelse gjennom en desentralisert europeisk søknadsprosedyre med Storbritannia som rapportør (utrederland). Ved utstedelse av markedsføringstillatelse, er det vurdert at metoksyfluran har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. Den innvilgede markedsføringstillatelsen for metoksyfluran gjelder akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne som er ved bevissthet. Metoksyfluran har imidlertid vært i klinisk bruk siden 1960-tallet blant annet i Australia.

Hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen er den placebokontrollerte STOP!-studien. Studien er oppsummert i Tabell 1.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

<b>STOP! (kilde: <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>)</b>	
Studie ID	NCT01420159
Design	Randomisert dobbel blindet placebo kontrollert multisenterstudie
Studielokasjon	Storbritannia
Populasjon	<p>Inklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasienter som er 12 år eller eldre og er i stand til å gi skriftlig informert samtykke, eller som er ledsaget av foreldre/verge som kan gi skriftlig informert samtykke på deres vegne.</li> <li>• Signert og datert informert samtykke som indikerer at pasienten (og/eller forelder/verge) er informert om alle relevante aspekter ved studien.</li> <li>• Smerteskår mellom 4 og 7 målt ved bruk av Numerical Rating Scale (NRS) ved innleggelsestidspunkt, grunnet mindre traume.</li> </ul> <p>Eksklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livstruende tilstand som krever umiddelbar innleggelse på operasjonsstue eller intensivavdeling.</li> <li>• Tilstedeværelse av andre kliniske tilstander som, etter utprøvers vurdering, kan påvirke pasientens evne til å delta i studien eller påvirke studiens resultater, inkludert tidligere hodeskade og/eller endret bevissthetstilstand.</li> <li>• Manglende evne til å gi skriftlig informert samtykke.</li> <li>• Kjent graviditet eller amming.</li> <li>• Akutt rus med legemidler eller alkohol, basert på behandlende leges vurdering.</li> <li>• Behandling med smertestillende midler innen 5 timer før ankomst til akuttmottak (unntatt diklofenaknatrium, som er forbudt innen 8 timer før ankomst til akuttmottak).</li> <li>• Pågående bruk av smertestillende midler for kroniske smerter.</li> <li>• Bruk av et utprøvende legemiddel innen en måned før ankomst til akuttmottak.</li> <li>• Kjent personlig eller familiær hypersensitivitet overfor fluorinerte anestetika.</li> <li>• Kjent personlig eller familiær historie med malign hypertermi.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisk signifikant respirasjonsdepresjon.</li> <li>• Bruk av metoksyfluran i løpet av de siste 4 ukene.</li> <li>• Kjent pre-eksisterende klinisk signifikant nyre- eller leverinsuffisiens, etter klinikerens vurdering.</li> <li>• Klinisk signifikant kardiovaskulær ustabilitet.</li> </ul> <p>Totalt antall studiepasienter, N= 300</p>
Intervensjon	En flaske på 3mL metoksyfluran administrert med inhalator (en eller to doser ved behov) til bruk ved akutt smerte i akuttmottak, n=149.
Komparator	Placebo bestod av 5 ml saltvannsløsning administrert med inhalator (en eller to doser ved behov) til bruk ved akutt smerte i akuttmottak, n= 149.
Primært endepunkt	Forskjellen i smerteskår målt på visuell analog skala (VAS, 100 mm) mellom intervensjonsgruppen og placebogruppen vurdert ved 5, 10, 15 og 20 minutter etter administrering av intervensjon eller placebo.
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redningsbehandling (rescue medicine): forespørsel om tilleggsmedisin, tidspunkt for forespørsel og mengde smertelindrende medisin. Innenfor en tidsramme på 6 timer etter administrasjon av intervensjon eller placebo.</li> <li>• Tid til smertelindring. Innenfor en tidsramme på 6 timer etter administrasjon av intervensjon eller placebo</li> <li>• Responsrater</li> <li>• Uønskede medisinske hendelser, inkludert laboratorieprøver, i en periode på 14 ± 2 dager etter utskrivelse fra akuttmottaket</li> </ul>
Observasjonstid	14 ± 2 dager etter utskrivelse fra akuttmottaket
Datakutt	2012-07

Firmaet har også levert dokumentasjon fra to nyere kliniske studier, InMEDIATE og MEDITA, hvor metoksyfluran er sammenlignet med aktive komparatorer. Disse studiene er oppsummert i Appendix 1.

## 2.2 Resultater

Effekt og sikkerhet av behandling med metoksyfluran sammenlignet med placebo er basert på resultater fra pivotalstudien STOP! fra Coffey m.fl (2014) (4).

Totalt N=303 pasienter ble screenet for studien, hvorav N=300 ble randomisert. Årsaken til at N=3 pasienter ikke ble randomisert er ukjent. Av de randomiserte ble n=151 pasienter tildelt intervensjonsgruppen, og n=149 ble tildelt placebogruppen. To av pasientene som ble randomisert til intervensjonsgruppen mottok ikke behandling med metoksyfluran av ukjente årsaker. Pasientkarakteristika og skadedetaljer for studiepopulasjonen er oppsummert i Tabell 2.

Tabell 2 Baselinekarakteristika og skadedetaljer for STOP! studiepopulasjonen (4).

Pasientkarakteristika		Metoksyfluran (N=149)	Placebo (N=149)	Total (N=298)
Alder (år)	Gjennomsnitt (SD)	29,7	28,5	29,1
	Median (område)	27 (12–74)	24 (12–84)	25 (12–84)

Kjønn	Mann	85 (57.0%)	86 (57.7%)	171 (57.4%)
	Kvinne	64 (43.0%)	63 (42.3%)	127 (42.6%)
Etnisitet	Hvit	140 (94.0%)	136 (91.3%)	276 (92.6%)
	Asiatisk	1 (0.7%)	7 (4.7%)	8 (2.7%)
	Svart	3 (2.0%)	3 (2.0%)	6 (2.0%)
	Annet	5 (3.4%)	3 (2.0%)	8 (2.7%)
VAS skåre (mm)	Gjennomsnitt (SD)	64,8	64	
	Median (område)	67 (23–100)	67 (10–100)	
<b>Traume</b>				
<b>Første skade (primærskade)</b>				
Kategori	Somatisk	149 (100.0%)	149 (100.0%)	298 (100.0%)
Type	Brannskade	0	3 (2.0%)	3 (1.0%)
	Kontusjon	35 (23.5%)	28 (18.8%)	63 (21.1%)
	Luksasjon	2 (1.3%)	3 (2.0%)	5 (1.7%)
	Fraktur	30 (20.1%)	28 (18.8%)	58 (19.5%)
	Skade forårsaket av fremmedlegeme	3 (2.0%)	1 (0.7%)	4 (1.3%)
	Lacerasjon	4 (2.7%)	6 (4.0%)	10 (3.4%)
	Annet	75 (50.3%)	80 (53.7%)	155 (52.0%)
Lokasjon	Ansikt	3 (2.0%)	1 (0.7%)	4 (1.3%)
	Rygg	6 (4.0%)	3 (2.0%)	9 (3.0%)
	Bryst	8 (5.4%)	6 (4.0%)	14 (4.7%)
	Venstre overekstremitet	24 (16.1%)	22 (14.8%)	46 (15.4%)
	Venstre underekstremitet	36 (24.2%)	34 (22.8%)	70 (23.5%)
	Høyre underekstremitet	35 (23.5%)	29 (19.5%)	64 (21.5%)
	Høyre overekstremitet	23 (15.4%)	37 (24.8%)	60 (20.1%)
	Annet	14 (9.4%)	9 (6.0%)	23 (7.7%)

<b>Andre skade (sekundærskade)</b>				
Kategori	Somatisk	4 (100.0%)	8 (100.0%)	12 (100.0%)
Type	Kontusjon	2 (50.0%)	5 (62.5%)	7 (58.3%)
	Lacerasjon	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
	Annet	1 (25.0%)	3 (37.5%)	4 (33.3%)
Lokasjon	Bryst	0	1 (12.5%)	1 (8.3%)
	Venstre overekstremitet	1 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (16.7%)
	Venstre underekstremitet	0	0	2 (16.7%)
	Høyre underekstremitet	3 (75.0%)	1 (12.5%)	4 (33.3%)
	Høyre overekstremitet	0	2 (25.0%)	2 (16.7%)
	Annet	0	1 (12.5%)	1 (8.3%)
<b>Tredje skade (sekundærskade)</b>				
Kategori	Somatisk	1 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)
Type	Kontusjon	0	1 (50.0%)	1 (33.3%)
	Lacerasjon	0	0	0
Lokasjon	Annet	1 (100.0%)	1 (50.0%)	2 (66.7%)
	Høyre underekstremitet	0	1 (50.0%)	1 (33.3%)
	Annet	1 (100.0%)	1 (50.0%)	2 (66.7%)

## 2.2.1 Effekt

### 2.2.1.1 Resultater fra STOP! studien

Det primære effektmålet for STOP! studien var endring i smerteskår målt ved bruk av en visuell analog skala (VAS) fra baseline til etter behandling med intervensjon eller placebo. Smerteskår ble vurdert ved at deltakerne markerte smerteintensitet på en 100mm linje, der 0 representerer ingen smerte og 100 den verst tenkelige smerten. Gjennomsnittlig endring i VAS-smerteskår fra baseline til 5, 10, 15 og 20 min etter administrasjon med intervensjon eller placebo ble rapportert.

Tabell 3 oppsummerer endring i smerte fra baseline målt med VAS for studiepasientene som mottok intervensjon- og placebo. Resultatene viser en signifikant effekt på VAS-skåren for smertelindring på alle tidspunkter sammenlignet med placebo. Tid siden administrasjon med metoksyfluran hadde en signifikant effekt på smertelindring. Dataene indikerer at smertelindringen er optimal etter 15 minutter og avtar deretter.

Tabell 3 Analyse av smerteskår målt med visuell analog skala for ITT-populasjonen: justert endring fra baseline (4).

Tidspunkt	Methoksyfluran (N=149)	Placebo (N=149)	Estimert behandlingseffekt (95% CI)	p-verdi
Totalt (gjennomsnittlig endring)	-30.2	-15.2	-15.1 (-19.2, -11.0)	<0.0001
5 min	-23.1	-11.3	-11.8 (-15.6, -8.0)	
10 min	-28.9	-14.8	-14.1 (-18.4, -9.8)	
15 min	-34	-15.5	-18.5 (-23.4, -13.5)	
20 min	-35	-19	-16 (-21.3, -10.7)	
Interaksjon mellom tid og behandling				0.0019

Endring i smerteskår ble analysert ved bruk av variansanalyse med gjentatte målinger (repeated-measures analysis of variance). Hypotesetestingen ble utført på et tosidig signifikansnivå med  $p < 0,05$ .

Etter behandling med metoksyfluran ble det rapportert at 87,2% opplevde smertelindring. Det fremkommer ikke av dokumentasjon på %-andel av de i placebogruppen som opplevde smertelindring. Median tid til smertelindring i intervensjonsgruppen var kortere sammenlignet med placebo (metoksyfluran, 4 min (95% KI 2,0 – 5,0); placebo, 10 min (95% KI 5,0 – 12,0)).

Bruk av tilleggsmedisin (rescue medication) var signifikant høyere i placebogruppen ( $n=25$  (16,8%)) sammenlignet med metoksyflurangruppen ( $n=2$  (1,3%),  $P=0.0002$ ).

Totalt 126 studiepasienter (84,6 %) i metoksyflurangruppen opplevde smertelindring etter 1–10 inhalasjoner (1–5 inhalasjoner:  $n=74$  (49,7 %); 6–10 inhalasjoner:  $n=52$  (34,9 %) sammenlignet med 76 studiepasienter (51 %) i placebogruppen (1–5 inhalasjoner:  $n=31$  (20,8 %); 6–10 inhalasjoner:  $n=45$  (30,2 %)). Disse resultatene viser at placebo hadde en moderat effekt på smertelindring, men var betydelig lavere enn metoksyfluran.

### 2.2.1.2 Resultater fra MEDITA og InMEDIATE studiene

Dokumentasjon på effekten av metoksyfluran sammenlignet med aktive komparatorer baserer seg på resultater fra studiene INMEDIATE og MEDITA (5,6). Baselinekarakteristika for disse to studiepopulasjonene er oppsummert i Appendiks 2. Standard smertebehandling i disse to studiene omfattet flere ulike medisiner og ble tilpasset basert på smertenivåets alvorlighetsgrad.

Kun relevante endepunkts mål for vurdering av effekt fra disse studiene er presentert.

### MEDITA

Studien inkluderte totalt 270 voksne pasienter med moderate til sterke smerter ( $NRS \geq 4$ ), hvorav 135 ble randomisert til intervensjonsgruppen og 135 til standardbehandlingsgruppen. Hele studiepopulasjonen, definert som intention-to-treat (ITT), ble inkludert i analysene for å evaluere effekten av behandlingene (6).

I MEDITA-studien besto komparatorarmen av behandling med flere ulike smertestillende legemidler. Studiepasienter med sterke smerter (NRS  $\geq 7$ ) fikk intravenøs (IV) morfin i en dose på 0,10 mg/kg. Ved moderate smerter (NRS 4–6) fikk de enten IV paracetamol (1 g) eller IV ketoprofen (100 mg). Venøs tilgang var avklart før randomisering.

#### Endring i smerteintensitet fra baseline målt med VAS

Resultater fra primæranalysen viser en signifikant gjennomsnittlig forskjell i smertelindring til fordel for metoksyflurangruppen sammenlignet med gruppen som fikk standard analgetisk behandling. Den største effekten av smertelindring ble observert 10 minutter etter behandling med metoksyfluran hos pasienter med moderat smerte. For pasienter med sterke smerter viser dataene at effekten av smertelindring er høyest de første 5 minuttene etter behandling og avtar deretter. Resultater fra primæranalysen er i mer detalj oppsummert i Tabell 4.

Endringer i smerteskår målt med VAS fra baseline ved 15 min (Gjennomsnittlig endring: -5.27 mm; 95% KI -9.71, -0.83 mm;  $P=0.002$ ), 20 min (Gjennomsnittlig endring: -5.89 mm; 95% KI -10.60, -1.17 mm), 25 min (Gjennomsnittlig endring: -5.04 mm; 95% KI -0.99, -0.08 mm;  $P=0.046$ ), og 30 min (-05.01 mm; 95% KI -10.14, 0.13 mm;  $P=0.056$ ) for ITT populasjonen viser en signifikant forskjell i smertelindring i favør for metoksyfluran frem til 25 minutter (6).

Smertelindring ble rapportert hos 82,7% ( $n=110$ ) studiepasienter i metoksyflurangruppen og hos 78,9% ( $n=105$ ) i gruppen som fikk standardbehandling. Median tid til selvrapportert smertelindring i metoksyflurangruppen var 9 min (95% KI: 7.72, 10.28 min) og 15 min (95% KI: 14.17, 15.83) i gruppen med standardbehandling.

Tabell 4 Gjennomsnittlig endring fra baseline i smerteintensitet målt med VAS frem til 10 min (ITT-populasjon) (6).

Populasjon	Tid (min)	Methoksyfluran (Estimert gjennomsnittlig endring fra baseline)	Standard smertestillende behandling (estimert gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet)	Estimert behandlings effekt (95% konfidensintervall)
Alle pasienter (N = 270)	3	-6.29 (-7.94, -4.64)	-2.56 (-4.21, -0.91)	-3.73 (-6.06, -1.40) <sup>a</sup>
	5	-14.85 (-17.16, -12.54)	-7.99 (-10.30, -5.68)	-6.86 (-10.13, -3.59) <sup>a</sup>
	10	-23.04 (-25.84, -20.23)	-15.80 (-18.60, -13.00)	-7.24 (-11.20, -3.27) <sup>a</sup>
<b>Primært endepunkt</b>	<b>Total</b>	<b>-14.73 (-16.77, -12.69)</b>	<b>-8.78 (-10.82, -6.75)</b>	<b>-5.94 (-8.83, -3.06)<sup>a</sup></b>
Moderat smerte (N = 177)	3	-7.07 (-9.16, -4.99)	-3.45 (-5.48, -1.42)	-3.63 (-6.54, -0.72) <sup>a</sup>
	5	-14.70 (-17.58, -11.82)	-8.96 (-11.75, -6.16)	-5.75 (-9.76, -1.73) <sup>a</sup>
	10	-23.57 (-26.97, -20.18)	-15.04 (-18.34, -11.75)	-8.53 (-13.26, -3.80) <sup>a</sup>
	Total	-15.12 (-17.68, -12.55)	-9.15 (-11.64, -6.66)	-5.97 (-9.55, -2.39) <sup>a</sup>
Alvorlig smerte (N = 93)	3	-4.69 (-7.27, -2.11)	-0.96 (-3.68, 1.76)	-3.73 (-7.48, 0.024)
	5	-14.89 (-18.80, -10.99)	-6.26 (-10.38, -2.13)	-8.64 (-14.32, -2.96) <sup>a</sup>



	10	-21.87 (-26.93, -16.81)	-17.62 (-22.96, -12.28)	-4.25 (-11.61, 3.12)
	Total	-13.82 (-17.22, -10.42)	-8.28 (-11.87, -4.69)	-5.54 (-10.49, -0.59) <sup>a</sup>

Gjennomsnittlig endring fra baseline ble analysert ved hjelp av en lineær mixed-effects-modell for repeterte målinger, justert for baseline VAS-score og interaksjonen mellom tidspunktene og behandlingen. ITT; intention-to-treat. VAS; visual analog scale.

<sup>a</sup> Gjennomsnittlig forskjell, statistisk signifikants nivå ved  $P < 0,05$  (Bonferroni justering for multipel testing).

### Bruk av tilleggsmedisin

Redningsbehandling var tillatt for studiepasienter i begge behandlingsgruppene fra 25 minutter etter randomisering, eller tidligere dersom pasientens smerte ble verre, eller forbedringen var utilstrekkelig.

Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene når det gjaldt bruk av tilleggsmedisin ( $P=0.722$ ). Få studiepasienter brukte tilleggsmedisin i begge grupper; kun 2,2 % ( $n=3$ ) i metoksyflurangruppen og 3,7 % ( $n=5$ ) i gruppen som fikk standard behandling hadde behov for tilleggsmedisin (6).

### InMEDIATE

Studien inkluderte totalt 305 voksne studiepasienter med moderate til sterke smerter ( $NRS \geq 4$ ), hvorav 156 ble randomisert til metoksyflurangruppen og 149 til standardbehandlingsgruppen. Hele studiepopulasjonen, definert som intent-to-treat (ITT), ble inkludert i analysene for å evaluere effekten av behandlingene (5).

I InMEDIATE-studien besto komparatorarmen av behandling med flere ulike smertestillende legemidler. En detaljert oversikt over disse er tilgjengelig i Appendiks 2.

### Endring i smerteintensitet fra baseline målt med Numeric rating scale

Endring i smerteintensitet ble målt med numeric rating scale (NRS) som er et enkelt og raskt selvrappoterings instrument der pasienten blir bedt om å angi sin smerteintensitet på en skala fra 0-10, hvor 0 er fravær av smerte og 10 representerer verst tenkelig smerte.

Resultatene fra primæranalysen viser en signifikant gjennomsnittlig reduksjon i NRS smerteskår i favør for metoksyflurangruppen (se Tabell 5). For studiepasienter i metoksyflurangruppen med moderate (NRS skåre 4-7) og alvorlige (NRS skåre  $\geq 7$ ) smerter var denne forskjellen signifikant frem til 20 minutter (5).

Selvrapportert smertelindring innen 60 min ble rapportert i ITT-populasjonen. Det eksakte antallet pasienter i hver gruppe som oppnådde smertelindring er ikke spesifisert. Median tid til pasienten rapporterte klinisk relevant smertelindring (meaningful pain relief) var 10 min (IQR 5,00–16,22 min) i metoksyfluran gruppen til sammenligning med 20 min (IQR: 1,03–29,25 min) i gruppen som fikk standardbehandling.

Tabell 5 Reduksjon fra baseline i Numeric Rating Scale (NRS)-skår innen 20 minutter etter behandlingsstart (ITT-populasjon) (5).

Tid (minutter)	Justert endring fra baseline*		Estimert behandlingseffekt (95% KI)
	Methoksyfluran (N=156)	Standard behandling (N=149)	
3	1,45	0,89	0,56 (0,30–0,82)
5	1,98	1,17	0,81 (0,51–1,12)
10	2,62	1,33	1,28 (0,82–1,64)
15	2,89	1,45	1,44 (1,07–1,80)

20	3,19	1,89	1,29 (0,91–1,68)
Totalt (gjennomsnitt)	2,47	1,39	1,00 (0,84–1,32)

\* Endring i smerteintensitet, målt med Numerisk Rangering Skala (NRS) fra baseline til 3, 5, 15 og 20 minutter, ble analysert ved hjelp av en mixed-model for repeterte målinger. Modellen inkluderte faste effekter (fixed effects) for behandling, tid og baseline smertenivå.

### Bruk av tilleggsmedisin

Antall pasienter som hadde behov for tilleggsmedisin før utskrivelse var 8,5% (n= 13) i metoksyflurangruppen og 12,1% (n=18) i gruppen som fikk standard analgetisk behandling. To studiepasienter i metoksyflurangruppen fikk opioider som tilleggsmiddel, sammenlignet med ni pasienter i gruppen som fikk standard behandling. I tillegg trengte 5,1 % (n=8) studiepasienter i metoksyflurangruppen en ekstra inhalator med metoksyfluran (5).

## 2.2.2 Sikkerhet

Alvorlig doserelatert nefrotoksisitet har kun vært assosiert med metoksyfluran ved bruk av høye doser over lengre perioder i forbindelse med generell anestesi. Den anbefalte maksimale dosen Pentrox bør derfor ikke overstiges (7).

Presenterte sikkerhetsdata er basert på innsendt dokumentasjon fra firma og resultater fra STOP!, InMEDIATE og MEDITA studiene (4–6).

Uønskede medisinske hendelser fra STOP! studien er kort oppsummert Tabell 6. Andel studiepasienter i metoksyflurangruppen (59,1%) som opplevde TEAEs var høyere enn i placebogruppen (40,9%).

Antallet uønskede medisinske hendelser i metoksyflurangruppen (188 TEAEs) var høyere enn i placebogruppen (111 TEAEs), med tre TEAEs klassifisert som alvorlige i begge grupper.

Behandlingsrelaterte TEAEs ble rapportert hos 24,8% av studiepasientene i STOP! studien hvor andelen var høyere for metoksyflurangruppen (36,2%) sammenlignet med placebogruppen (13,4%). N=5 studiepasienter hadde behandlingsrelaterte TEAEs som førte til seponering av studiemedisinen (placebo eller metoksyfluran). Totalt 8 behandlingsrelaterte TEAEs som førte til seponering av studiemedisinen (placebo eller metoksyfluran) ble rapportert hos n=5 studiepasienter (se Tabell 6 for mer detaljer).

Tabell 6 Uønskede medisinske hendelser (TEAEs) for STOP! studien (4).

	Methoksyfluran (N=149)		Placebo (N=149)		Total (N=298)	
	n	N (%)	n	N (%)	n	N (%)
Uønskede medisinske hendelser (TEAE)	188	88 (59.1%)	111	61 (40.9%)	299	149 (50.0%)
Alvorlige TEAEs*	3	2 (1.3%)	3	2 (1.3%)	6	4 (1.3%)
Seriøse TEAEs†	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.3%)
Legemiddelrelaterte TEAEs‡	85	54 (36.2%)	29	20 (13.4%)	114	74 (24.8%)

TEAEs som førte til seponering av studiemedisine n§	4	2 (1.3%)	4	3 (2.0%)	8	5 (1.7%)
---	---	----------	---	----------	---	----------

\*Alvorlighetsgrad klassifiseres som «alvorlig» eller registreres som manglende data.

†Seriose bivirkninger defineres som hendelser klassifisert som «seriøse» eller registrert som manglende data.

‡Forholdet til studiemedisinen klassifiseres som «relatert» eller registreres som manglende data. Seriose legemiddelrelaterte bivirkninger (TEAE) defineres som bivirkninger som både er seriøse og relatert til legemidlet, i henhold til beskrivelsen ovenfor.

§Tiltak klassifisert som «seponering av studiemedisin».

TEAE refererer til bivirkninger som oppstår under behandling med legemidlet

I InMEDIATE studien rapporterte n=38 pasienter (24,4 %) totalt 48 bivirkninger (44 ansett som behandlingsrelaterte) i metoksyflurangruppen, mens i gruppen med standardbehandling rapporterte n=8 pasienter (5,4 %) totalt 9 bivirkninger (4 ansett som behandlingsrelaterte).

Den hyppigste rapporterte TEAE i metoksyflurangruppen var svimmelhet ( n=22), søvnighet (n=5) og kvalme (n=4). De aller fleste TEAEs var milde (77,2%), 19,3% var moderate og 3,5% var alvorlige ( n=2, svimmelhet og urelatert smerte). Majoriteten av disse hendelsene gikk over i løpet av samme dag (5).

I MEDITA studien rapporterte totalt n= 23 studiepasienter (17,0%) i metoksyfluran gruppen og n= 4 (3,0%) studiepasienter i gruppen som fikk standard behandling uønskede medisinske hendelser. Ingen av de uønskede medisinske hendelsene ble vurdert som alvorlige, med unntak av to hendelser (bronkitt i metoksyflurangruppen og pruritus i standard analgetisk behandling).

Totalt n= 8 studiepasienter avbrøt behandlingen på grunn av uønskede medisinske hendelser. De rapporterte TEAEs inkluderte eufori (to pasienter), kvalme (to pasienter), følelse av beruselse, svimmelhet, generell svimmelhet og dobbeltsyn. I tillegg måtte to pasienter midlertidig avbryte behandlingen på grunn av bivirkninger som døsigthet og smaksforstyrrelsene. Alle disse hendelsene ble rapportert i metoksyflurangruppen (6).

### 3. Miljøhensyn

I henhold til bestillingen fra Nye Metoder har DMP gjennomført en deskriptiv vurdering av miljøhensyn knyttet til metoksyfluran, med bakgrunn i at fluraner er potente klimagasser. Vurderingen omfatter klimabelastningen relatert til metoksyfluran, med spesielt fokus på miljøavtrykk som klimagass og risikoen for utilsiktet eksponering av helsepersonell. I tillegg er avfallsaspektet helt kort inkludert.

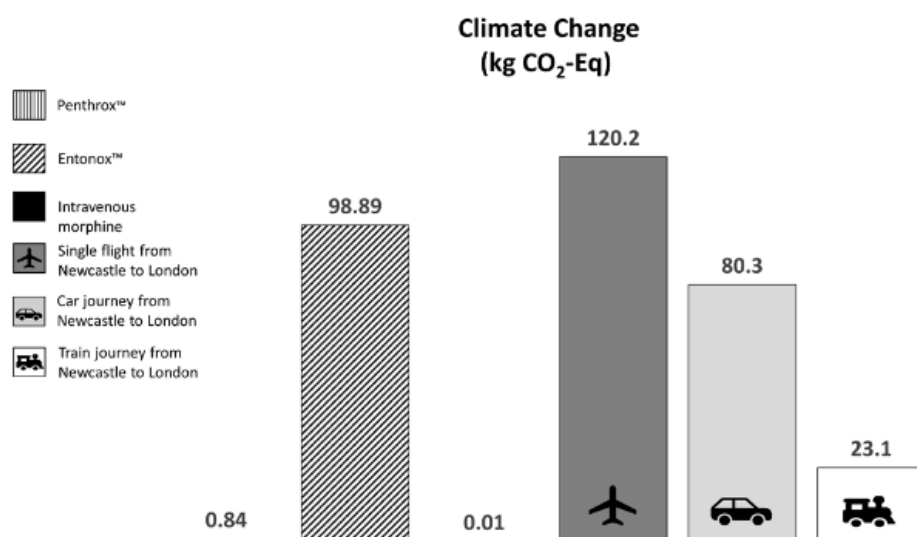
En gjennomgang av klimagassutslipp fra spesialisthelsetjenesten i Norge viser at det samlede utslippet i 2022 var estimert til 449 687 tonn CO<sub>2</sub>-ekvivalenter. Dette inkluderer både direkte utslipp av klimagasser og indirekte utslipp fra energiforbruk. Av dette utgjorde medisinske gasser 4% (8). For kontekst var det totale utslippet i Norge 46,7 millioner tonn CO<sub>2</sub>-ekvivalenter i 2023 (9).

Noen anestesigasser har et svært høyt klimafotavtrykk og kan bidra til økt global oppvarming og klimaendringer i relevant grad. I spesialisthelsetjenesten benyttes hovedsakelig tre forskjellige inhalasjonsanaestetika: sevofluran, desfluran og isofluran. Desfluran har et global oppvarmings potensiale (Global Warming Potential, GWP) som er 2590 ganger høyere enn CO<sub>2</sub>, dvs. at et utslipp av 1 kg desfluran tilsvarer et utslipp på 2590 kg CO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>-ekvivalent) (10). Dette gjør den til den mest klimabelastende gassen blant tilgjengelige anestesigasser (11). Bruken av desfluran har imidlertid i perioden 2019-2022 blitt halvert som følge av miljøtiltak ved norske sykehus (8).

### Metoksyfluran og miljøavtrykk som klimagass

Det finnes få studier som belyser miljøavtrykket av anestesigasser. En livssyklusanalyse av Martindale m.fl (2024) viser at metoksyfluran har et totalt klimaavtrykk på 0,84 kg CO<sub>2</sub>-ekvivalent pr 1 kg gass (12). Denne livssyklusanalysen identifiserer råmaterialer som den største bidragsyteren (34,4%) til klimaavtrykket, etterfulgt av produksjonsprosessen med 29,81%. Transport og fremstilling av metoksyfluran viste lavest påvirkning på miljøet, som var henholdsvis 3.28% og 6.52%. Avhending av produktet som er basert på klimagassutslipp, forurensning og ressursbruk knyttet til avfallsprosessen sto for om lag ¼ av miljøavtrykket (25.97%) (12). Til sammenligning har en livssyklusanalyse av McAlister mfl. (2016) vist at 100 mg morfin sulfat har et klimaavtrykk på 204 g CO<sub>2</sub>-ekvivalenter (13), hvorav omtrent 90% av karbonavtrykket er knyttet til de siste fasene av produksjonen, som omfatter sterilisering og pakking (13).

I den komparative analysen av Pentrox av Martindale m.fl (2024) som sammenligner miljøavtrykket med en ekvivalent dose morfin (7 mg intravenøst morfin for en voksen person på 70 kg, tilsvarende 0.01 kg CO<sub>2</sub>-ekvivalenter), viser studiedataene at morfin har et betydelig lavere miljøavtrykk enn metoksyfluran (se Figur 3) (12).



Figur 1 Sammenligning av miljøavtrykket for metoksyfluran og andre smertestillende. Komparative data for Entonox (anestesigass), samt fly, bil og togreise mellom Newcastle og London er inkludert (12).

Videre viser en livssyklusanalyse av flere smertestillende legemidler, inkludert morfin, ketamin og fentanyl, at morfin har et større miljøavtrykk enn både ketamin og fentanyl (14). Basert på dette vurderes metoksyfluran til å ha større miljøavtrykk enn relevante komparatorer.

### Utsiktet eksponering av metoksyfluran – bruk og utslipp i klinisk sammenheng

For å redusere yrkeseksponering for metoksyfluran, bør Pentrox inhalatoren alltid brukes med kammeret med aktivert karbon som absorberer metoksyfluran som pustes ut. Ifølge medisinske fageksperter er det en risiko for utilsiktet eksponering, selv om kullfilteret er ment å absorbere pasientens utpust. Eksponering kan forekomme, spesielt for helsepersonell som arbeider i lukkede miljøer, som i en ambulanse. Korrekt opplæring og utånding gjennom inhalatoren kan redusere eksponering for helsepersonell (15).

Det har vært rapporter om ikke- alvorlige og forbigående reaksjoner, slik som svimmelhet, hodepine, kvalme og sykdomsfølelse, hos helsepersonell som har vært eksponert. Målinger av eksponeringsnivåer av

metoksyfluran hos helsepersonell har vist nivåer som er signifikant lavere enn de som er forbundet med nefrotoksisitet (7).

#### *Avfallshåndtering av metoksyfluran*

Pentrox-inhalatoren er designet for engangsbruk og skal kastes etter administrering. Etter bruk skal Pentrox-inhalatoren og den tomme flasken legges i den vedlagte plastposen, forsegles og destrueres i tråd med lokale krav (7). Håndtering av legemiddelavfall bør vurderes i sammenheng med rutiner og avtaler for hele avfallshåndteringskjeden ved det aktuelle helseforetak (16). Det finnes foreløpig ingen spesifikk informasjon som tilsier at Pentrox-inhalatoren kan resirkuleres. Gassoppsamling er en metode som har blitt brukt for desfluran som kan redusere utslipp i atmosfæren (17) – et slikt tiltak kan redusere klimaeffekten av avfallsgassen, men det er ukjent om det er praktisk gjennomførbart for det som er tilgjengelig av metoksyfluran etter bruk av Pentrox-inhalatoren.

## 4. Budsjettberegninger

### 4.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med metoksyfluran ved akutt traume med moderate til sterke smerter i Norge

Ifølge medisinske fagekspert er Pentrox mest aktuelt å gi som brobehandling til etterfølgende standard smertestillende behandling, særlig på utilgjengelig skadesteder eller vanskelig venøs tilgang. Det er svært usikkert hvor stor andel av pasienter med behov for smertebehandling etter traume dette vil utgjøre. Tall fra Farmalogg viser at det i 2023, 2022 og 2021 ble brukt henholdsvis 3155, 2267 og 299 doser av Pentrox ved norske sykehus. Farmalogg skiller imidlertid ikke på hvor i behandlingsaloritmen legemiddelet blir brukt, og omfatter derfor bruk i all sykehussetting (ambulant, akutt og prehospitalt).

Basert på anslag fra medisinske fagekspert anslår DMP at om lag 3 300 norske pasienter vil være aktuelle for behandling med Pentrox per år for de første fem årene ved en evt. innføring. Dette estimatet er basert på tall fra Vestfold, hvor det utfra en totalbefolkning på 200 000, var 1 200 pasienter som hadde behov for morfin som smertelindring ved traumer i løpet av ett år. Medisinske fagekspert anslår at 10 % av disse kan være aktuelle for behandling med Pentrox. Omregnet til Norges befolkning blir det 3 312. DMP har i samråd med kliniske eksperter estimert et pasientgrunnlag på 3 300 innenfor det bruksområdet som er beskrevet i Kapittel 1.2. Pasientantallet og budsjettberegningene forutsetter dermed at legemidlet kun benyttes i den skisserte setting, altså som en brobehandling ved utilgjengelige skadesteder, til eksisterende smertestillende behandling i ambulanse. Estimatet på antall pasienter er imidlertid svært usikkert.

### 4.2 Estimat av kostnader per pasient

Galen Pharma har i sin beregning antatt reduserte kostnader ved sammenligning av intranasal fentanyl med Pentrox. Ifølge medisinske fagekspert DMP har konsultert med forventes Pentrox primært å være en tilleggsbehandling til dagens standard behandling, men med mulighet for å erstatte noe bruk av morfin i f.eks. ambulanse. Kostnaden for en dose morfin IV for en gjennomsnittlig 70 kg person vil ved sammenligning koste NOK 42,5 inklusiv mva.

Legemiddelkostnader per pasient for metoksyfluran er presentert i Tabell 7. I tabellen oppgis legemiddelkostnader basert på maksimal AUP, inklusiv mva. for de markedsførte legemidlene.

Tabell 7 Legemiddelkostnader per pasient for Pentrox og morfin. Maksimal AUP inkl. mva.

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning	Kostnad per dose*
Penthrox (metoksyfluran)	1 sett Flaske 3mL Inhalator 1 stk	3 ml metoksyfluran 99,9%	399,5	399,5

\* DMP antar en dose som tilstrekkelig for en pasient med kroppsvekt på 70 kg (antatt vekt for gjennomsnittspasient).

## 4.3 Budsjettkonsekvenser

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnadene ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

### 4.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader- og inkludert merverdiavgift. DMP legger til grunn at antall aktuelle pasienter for behandling med Pentrox pr år er 3 312. Legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 8.

Tabell 8 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av en potensiell innføring av Pentrox til behandling av moderate til alvorlige akutte traumer. (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Penthrox blir innført	1 323 144	1 323 144	1 323 144	1 323 144	1 323 144
Penthrox blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	1 323 144	1 323 144	1 323 144	1 323 144	1 323 144

### Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 1,3 millioner NOK i alle budsjettårene, basert på maksimal AUP inkludert mva., ettersom DMP vurderer at pasientantall holder seg rimelig stabilt. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

#### Faktorer som kan øke budsjettkonsekvensene

- Utover de beregnede budsjettkonsekvensene, som er basert på antall pasienter som faktisk vil kunne motta behandling, kan en innføring av Pentrox som en del av standard smertestillende medikamenter i alle ambulanser bidra til økte totalkostnader. Dersom legemidlet implementeres i alle ambulanser, vil det være nødvendig å opprettholde en lagerbeholdning for å sikre kontinuerlig tilgjengelighet og erstatning av utgåtte enheter.
- Dersom Pentrox benyttes innenfor hele sin godkjent bruksområdet (indikasjon), og ikke begrenses til den skisserte bruken beskrevet i Kap. 1.2.
- Prehospitalt forhold som tid fra skadestedet til ambulansen kan påvirke behovet for antall doser.

Direktoratet for medisinske produkter, 20.02. 2025

Anette Grøvan  
Enhetsleder

Ailan Phan  
Ane Funderud

## Referanser

1. Helsebiblioteket [Internett]. [sitert 16. desember 2024]. Smerter (Legemiddelhåndboka). Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/lenker/retningslinjer-og-veiledere/anestesiologi/smerter-t20-legemiddelhandboka>
2. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React.* 1985;7(1):93–6.
3. Den norske legeforening. Retningslinjer for smertelindring. 2009; Tilgjengelig på: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/6d9a7062741b4ef397e6868a31b88dc0/smertelindringshefte-retningslinjer.pdf>
4. Coffey F, Wright J, Hartshorn S, Hunt P, Locker T, Mirza K, mfl. STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med J EMJ.* august 2014;31(8):613–8.
5. Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, Pueyo RC, Alonso CF, Torres IP, mfl. Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Ann Emerg Med.* 1. mars 2020;75(3):315–28.
6. Mercadante S, Voza A, Serra S, Ruggiano G, Carpinteri G, Gangitano G, mfl. Analgesic Efficacy, Practicality and Safety of Inhaled Methoxyflurane Versus Standard Analgesic Treatment for Acute Trauma Pain in the Emergency Setting: A Randomised, Open-Label, Active-Controlled, Multicentre Trial in Italy (MEDITA). *Adv Ther.* 1. november 2019;36(11):3030–46.
7. European Medicine Agency. Preperatomtale for Pentrox [Internett]. 2024. Tilgjengelig på: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/16-11456.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/16-11456.pdf)
8. Helsedirektoratet. Klimagassutslipp fra helse-og omsorgssektoren [Internett]. 2023. Tilgjengelig på: <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/klimagassutslipp-fra-helse-og-omsorgssektoren/klimagassutslipp-i-spesialisthelsetjenesten/klimagassutslipp#423-samlet-estimat-for-scope-1-2-og-3-utslipp-i-spesialisthelsetjenesten>
9. Statistisk sentralbyrå. Utslipp til luft i Norge [Internett]. 2024. Tilgjengelig på: <https://www.ssb.no/natur-og-miljo/forurensning-og-klima/statistikk/utslipp-til-luft>
10. EU. Regulation (EU) 2024/573 of the European Parliament and of the Council of 7 February 2024 on fluorinated greenhouse gases, amending Directive (EU) 2019/1937 and repealing Regulation (EU) No 517/2014 [Internett]. 2024. Tilgjengelig på: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/573/oj>
11. The Environmental Impact of Inhaled Anesthetics [Internett]. [sitert 27. januar 2025]. Tilgjengelig på: <https://www.asahq.org/about-asa/governance-and-committees/asa-committees/environmental-sustainability/greening-the-operating-room/inhaled-anesthetics>
12. Martindale AE, Morris DS, Cromarty T, Fennell-Wells A, Duane B. Environmental impact of low-dose methoxyflurane versus nitrous oxide for analgesia: how green is the 'green whistle'? *Emerg Med J.* 1. februar 2024;41(2):69–75.
13. McAlister S, Ou Y, Neff E, Hapgood K, Story D, Mealey P, mfl. The Environmental footprint of morphine: a life cycle assessment from opium poppy farming to the packaged drug. *BMJ Open.* 1. oktober 2016;6(10):e013302.
14. Parvatker AG, Tunceroglu H, Sherman JD, Coish P, Anastas P, Zimmerman JB, mfl. Cradle-to-Gate Greenhouse Gas Emissions for Twenty Anesthetic Active Pharmaceutical Ingredients Based on Process Scale-Up and Process Design Calculations. *ACS Sustain Chem Eng.* 1. april 2019;7(7):6580–91.
15. Illing P, Quint M. Pentrox 16/14962 Environmental risk assessment report. 2013.
16. Sykehusapotekene. Anbefaling Legemiddelavfall: Håndtering Legemiddelhåndtering - Veileder med anbefalinger for helseforetak i Helse Sør-Øst RHF 2020, vedlegg 2 Del III, prosedyre [Internett]. 2020. Tilgjengelig på:



<https://www.sykehusapotekene.no/49c3bc/contentassets/a1f292dd05b84b0082dbbdaffa164f94/legemiddel-avfall-handtering.pdf>

17. Helse Sør-øst. Redusert bruk av anestesigass fra sykehusene gir miljøgevinst [Internett]. 2024. Tilgjengelig på: <https://www.helse-sorost.no/nyheter/reduert-bruk-av-anestesigass-fra-sykehusene-gir-miljogevinst/>

## Appendiks 1: Informasjon og formaliteter

Støttestudiene InMEDIATE og MEDITA med aktive komparatorer.

InMEDIATE (kilde: <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )	
Studie ID	NCT03256903
Design	Fase IIIb åpen randomisert kontrollert multisenterstudie
Studielokasjon	Spania
Populasjon	<p>Inklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voksne pasienter: Alder <math>\geq</math> 18 år.</li> <li>• Moderat til alvorlig smerte: Vurdert med numerisk rangskala (NRS 0-10), hvor NRS <math>\geq</math> 4, sekundært til traume.</li> <li>• Ingen forventet behov for kirurgi på grunn av traumet, men krever sykehusinnleggelse (sykehusopphold på minst 12 timer).</li> <li>• Bevisst pasient.</li> <li>• Samtykke: Skriftlig informert samtykke.</li> </ul> <p>Eksklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasienter med kjent overfølsomhet for metoksyfluran (MEOF) eller andre fluorinerte anestetika.</li> <li>• Pasienter med kjent eller genetisk disposisjon for malign hypertermi, eller tidligere alvorlige bivirkninger hos pasienten selv eller nære slektninger.</li> <li>• Pasienter med tidligere tegn på leverskade etter bruk av MEOF eller halogenerte hydrokarbonanestetika.</li> <li>• Kjent klinisk betydelig nedsatt nyrefunksjon.</li> <li>• Kvinner som er gravide eller sannsynligvis gravide på inkluderingstidspunktet.</li> <li>• Klinisk tydelig ustabilitet i hjerte- og karsystemet.</li> <li>• Klinisk tydelig respirasjonsdepresjon.</li> <li>• Pasienter som har brukt analgetika for det traumatiske smertetilfellet før inkludering.</li> <li>• Endret bevissthetsnivå: På grunn av hvilken som helst årsak, inkludert hodeskade, rusmidler eller alkohol.</li> <li>• Nevrodegenerative sykdommer eller psykisk lidelse: Tilstander som kan påvirke evnen til å vurdere smerteintensitet.</li> <li>• Manglende evne til å forstå studiens formål: Pasienter som etter undersøkerens vurdering ikke kan forstå hensikten med studien eller utføre selvvurderinger.</li> <li>• Deltakelse i en annen klinisk studie innen 30 dager før randomisering.</li> </ul> <p>Totalt studiepasienter, N= 272.</p>
Intervensjon	En til to flasker med 3mL metoksyfluran administrert med inhalator, n=135.
Komparator	Standard behandling (SOC). Alle typer smertestillende for å behandle akutte moderate til sterke smerter hos bevisste voksne med traume, n=135.
Primært endepunkt	<p><b>Smertereduksjon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endring i gjennomsnittlig smerteintensitet over 20 minutter fra administreringsstart (STA) og tid til første smertereduksjon, målt</li> </ul>

	<p>med numerisk skala (0-10). Tidspunkter for måling: Ved baseline, samt 3, 5, 10, 15 og 20 minutter etter STA.</p> <p><b>Effektivitet av analgesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Forskjell mellom behandlingsarmene når det gjelder analgetisk effekt. Tidspunkter for måling: Endring fra baseline til 3, 5, 10, 15, 20 og 30 minutter.</li> </ul> <p><b>Hastighet for analgetisk effekt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Forskjell mellom behandlingsarmene i hastighet for analgetisk effekt for alle pasienter. Tidspunkt for måling: Fra randomisering til 20 minutter etter administrasjon.</li> </ul> <p><b>Sikkerhet for pasienter med alvorlig smerte behandlet med trinn 2 eller 3 analgetika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Forskjell mellom behandlingsarmene i sikkerhet for pasienter med alvorlig smerte (NRS &gt;7) som behandles med trinn 2 eller 3 analgetika. Tidspunkt for oppfølging: Opptil 14 dager fra STA.</li> </ul> <p><b>Gjennomsnittlig oppsummert smerteintensitetsforskjell</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gjennomsnittlig oppsummert smerteintensitetsforskjell 15 minutter etter STA, basert på endring fra baseline. Tidspunkter for måling: Baseline, 3, 5, 10 og 15 minutter etter administrering.</li> </ul> <p><b>Smertelindrings respondere</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Andel pasienter med &gt;30 % smertereduksjon sammenlignet med baseline. Tidspunkt for måling: Fra baseline til 20 minutter etter administrering</li> </ul>
Viktige sekundære endepunkter	<p><b>Pasientens globale inntrykk av endring (PGIC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pasientens globale inntrykk av endring i behandlingen, vurdert med en Likert-skala med 7 elementer. Tidspunkt for måling: Opptil 30 minutter etter STA.</li> </ul> <p><b>Kostnad for smertebehandling</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kostnad for smertebehandling, målt med hensyn til bruk av forbruksmateriell, behov for sykepleier til intravenøs behandling og tid til utskrivning. Tidspunkt for måling: Opptil 60 minutter etter randomisering.</li> </ul> <p><b>Sikkerhet og behandlingsrelaterte bivirkninger</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAE) i begge behandlingsgrupper, inkludert endringer i biokjemiske og hematologiske parametere. Tidspunkt for oppfølging: Opptil 14 dager etter STA.</li> </ul>
Observasjonstid	14 ± 2 dager etter utskrivelse fra akuttmottaket
Datakutt	2018-07
<b>MEDITA (kilde:clinicaltrials.gov)</b>	
Studie ID	NCT03585374
Design	Fase IIIb randomisert, kontrollert, åpen, parallellgruppe multisenterstudie

Studielokasjon	Spania
Populasjon	<p>Inklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alder: Pasienten må være <math>\geq 18</math> år.</li> <li>• Skade på ekstremiteter: Pasienten må ha traume i ekstremiteter (brudd, dislokasjon, knusning eller blåmerker) begrenset til ett område.</li> <li>• Smertegrad: Moderat til alvorlig smerte, vurdert ved bruk av Numerisk Rangeringsskala (NRS <math>\geq 4</math>).</li> </ul> <p>Eksklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere eller familiær (foreldre eller søsken) historie med malign hypertermi.</li> <li>• Historikk med alvorlige bivirkninger på inhalasjonsanestetika.</li> <li>• Tidligere eller nåværende nyresvikt eller leversvikt.</li> <li>• Høy-risiko traumer: Dynamikk med høy skadefare (utkastelse fra kjøretøy, deformering av kabin, død av en annen passasjer i samme kjøretøy, påkjørsel av fotgjenger eller syklist med motorisert kjøretøy, kast/velt, fall fra høyde <math>&gt; 3</math> meter, ekstraksjon fra ulykkessted <math>&gt; 20</math> minutter).</li> <li>• Endret bevissthetsnivå: Endret våkenhetsnivå og/eller bevissthet (GCS <math>&lt; 15</math>).</li> <li>• Symptomatisk hypotensjon: Systolisk blodtrykk <math>&lt; 100</math> mmHg.</li> <li>• Respirasjonsbesvær: Respiratorisk frekvens <math>&gt; 20</math> og oksygenmetning <math>&lt; 95\%</math>.</li> <li>• Graviditet</li> <li>• Overfølsomhet for metoksyfluran, fluorinerte anestetika eller E321 butylhydroksytoluen som hjelpestoff.</li> <li>• Nåværende behandling med analgetika for kroniske smerter eller innenfor de siste 5 timene (8 timer for diklofenak).</li> <li>• Kjente allergier mot både paracetamol og ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) eller kjent overfølsomhet for morfin.</li> <li>• Alle typer akutt abdomen og paralytisk ileus.</li> <li>• Tidligere eller nåværende hjertesvikt.</li> <li>• Kirurgi i galleveiene de siste 2 månedene.</li> <li>• Bronkialastma: Pågående astmaanfall.</li> <li>• Ukontrollert epilepsi: Ustabil eller ukontrollert epilepsi.</li> <li>• Depresjon behandlet med monoaminoksidasehemmere (pågående eller avbrutt for mindre enn 3 uker siden).</li> <li>• Nåværende behandling med naltrekson.</li> <li>• Historikk med aktiv eller tilbakevendende peptisk sår sykdom/hemoragi (2 eller flere dokumenterte episoder med ulcerasjon eller blødning de siste 6 månedene).</li> <li>• Koagulasjonsforstyrrelser eller blødningstendens.</li> <li>• Diuretikabehandling: Intensiv diuretisk terapi pågående.</li> <li>• Kronisk dyspepsi eller gastritt med signifikante episoder de siste 2 månedene.</li> <li>• Hematologiske lidelser: Leukopeni, trombocytopeni eller pågående blødninger.</li> <li>• Nåværende behandling med antikoagulantia.</li> </ul> <p>Totalt studiepasienter, N= 305.</p>
Intervensjon	En til to flasker med 3 ml metoksyfluran administrert med inhalator, n= 156.

Komparator	Standard behandling (SOC). Standard analgetikum varierte basert på smerteintensitet vurdert ved Numerisk Rangeringsskala (NRS): morfin ved NRS $\geq 7$ , eller paracetamol/ketoprofen ved NRS 4–6, n= 149.
Primært endepunkt	Endringen i smerteintensitet fra baseline og opptil 10 minutter senere. Smerteintensiteten måles ved en 100 mm visuell analog skala (VAS). Smerteintensiteten registreres ved baseline og etter 3, 5 og 10 minutter, og forskjellen fra baselineverdien beregnes. Endringene (forskjellene) fra baseline vil bli sammenlignet mellom de to behandlingsarmene, uavhengig av smerteintensitetsklasse (moderat + alvorlig) og separat for klassen med moderat smerte.
Viktige sekundære endepunkter	<p><b>Behov for redningsmedisinering</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prosentandel av pasienter som trenger tilleggsmedisin på grunn av utilstrekkelig eller utilfredsstillende terapeutisk effekt av forsøksmedisinene. Tidsramme: Fra utgangspunkt til 30 minutter senere.</li> </ul> <p><b>Endring i smerteintensitet innen 30 minutter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endring i smerteintensitet fra utgangspunktet til 30 minutter senere. Smerteintensiteten måles etter 15, 20, 25 og 30 minutter, og forskjellen fra utgangspunktet beregnes. Endringene sammenlignes mellom de to gruppene, uavhengig av smertegrad (moderat + alvorlig). Tidsramme: Fra utgangspunkt til 30 minutter senere.</li> </ul> <p><b>Tid til smertelindring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiden fra randomisering til pasienten opplever smertelindring. Pasienten blir bedt om å oppgi når de føler seg bedre. Tidsramme: Fra utgangspunkt til 30 minutter senere.</li> </ul> <p><b>Global vurdering av behandlingens effektivitet (pasientens vurdering)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 minutter etter randomisering bes pasienten vurdere behandlingens totale effektivitet på en 5-punkts Likert-skala (dårlig, moderat, god, veldig god, utmerket). Tidsramme: Fra utgangspunkt til 30 minutter senere eller til behandlingsslutt (det som inntreffer først).</li> </ul> <p><b>Endring i smerteintensitet innen 30 minutter etter traumetype</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endring i smerteintensitet fra utgangspunktet til 30 minutter senere, målt med VAS. Smerteintensiteten måles ved utgangspunktet og etter 3, 5, 10, 15, 20, 25 og 30 minutter. Endringene fra utgangspunktet til hvert tidspunkt sammenlignes mellom de to gruppene for hver traumetype, uavhengig av smertegrad (moderat + alvorlig). Tidsramme: Fra utgangspunkt til 30 minutter senere.</li> </ul> <p><b>Forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger (AE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle uønskede kliniske hendelser som ikke er relatert til den underliggende tilstanden for pasientinkludering (traume), registreres. Alvorlighetsgrad, relasjon til forsøksmedisinen og tiltak for behandling av bivirkning registreres for hver hendelse. Tidsramme: Fra utgangspunkt til 16 dager senere.</li> </ul>
Observasjonstid	14 $\pm$ 2 dager etter utskrivelse fra akuttmottaket
Datakutt	2019-02

## Appendiks 2: Pasientkarakteristika for MEDITA og InMEDIATE studiene

Baselinekarakteristika for MEDITA studien (6).

**Table 1** Patient characteristics (ITT population)

Characteristic	Methoxyflurane (N = 135)	Standard analgesic treatment (N = 135)
Age (years)		
Mean (SD)	50.8 (18.35)	51.5 (19.25)
Range	18–91	18–95
Gender [n (%)]		
Male	70 (51.9)	62 (45.9)
Female	65 (48.1)	73 (54.1)
Race [n (%)]		
Caucasian	127 (94.1)	130 (96.3)
Asian	4 (3.0)	0
Black	3 (2.2)	2 (1.5)
Other	1 (0.7)	3 (2.2)
Baseline pain group [n (%)]		
Moderate [NRS 4–6]	86 (63.7)	91 (67.4)
Severe [NRS ≥ 7]	49 (36.3)	44 (32.6)
Suspected injury type at inclusion [n (%)]		
Contusion	72 (53.3)	60 (44.4)
Fracture	38 (28.1)	43 (31.9)
Dislocation	19 (14.1)	21 (15.6)
Crushing	6 (4.4)	11 (8.1)
Final diagnosis [n (%)]		
Fracture	64 (47.4)	60 (44.4)
Contusion	39 (28.9)	38 (28.1)
Dislocation	29 (21.5)	32 (23.7)
Crushing	3 (2.2)	5 (3.7)

ITT intent-to-treat, NRS numeric rating scale, SD standard deviation

Baselinekarakteristika for InMEDIATE studien (5).

**Table 1.** Demographic and baseline characteristics (safety population).

Characteristic	Methoxyflurane, N=156	SAT, N=149
<b>Age, mean (SD), y</b>	45.2 (18.75)	45.3 (17.95)
>65, No. (%)	33 (21.2)	26 (17.4)
<b>Sex, No. (%)</b>		
Women	80 (51.3)	69 (46.3)
Baseline NRS score 0–10, mean (SD)	7.6 (1.39)	7.5 (1.46)
Pain intensity score $\geq 7$ , No. (%)	127 (82.5)	114 (76.5)
Number of injuries, median (IQR)	1 (1.0–2.0)	1 (1.0–2.0)
<b>Injury type, No. (%)</b>		
Contusion	87 (55.8)	87 (58.4)
Fracture	39 (25.0)	36 (24.2)
Swelling	29 (18.6)	29 (19.5)
Dislocation	11 (7.1)	10 (6.7)
Laceration	2 (1.3)	3 (2.0)
Burns	1 (0.6)	0
<b>Injury site, No. (%)</b>		
Lower limbs	67 (42.9)	73 (49.0)
Upper limbs	66 (42.3)	57 (38.3)
Chest	20 (12.8)	24 (16.1)
Neck	17 (10.9)	8 (5.4)
Other	12 (7.7)	11 (7.4)
<b>Joint involvement, No. (%)</b>		
Ankle	21 (13.5)	21 (14.1)
Knee	17 (10.9)	24 (16.1)
Foot	15 (9.6)	21 (14.1)
Wrist	18 (11.5)	14 (9.4)
Others	44 (28.3)	50 (33.6)
<b>SAT treatment,* No. (%)</b>		
IV nonopioids	NA	104 (69.8)
Oral nonopioids	NA	16 (10.7)
IM nonopioids	NA	14 (9.4)
IV opioids	NA	12 (8.1)
TM opioids	NA	2 (1.3)
Others	NA	1 (0.7)

SAT, Standard analgesic treatment; NRS, Numeric Rating Scale; IV, intravenous; NA, not applicable; IM, intramuscular; TM, transmucosal.

\*More than one drug could be administered as SAT.

## Appendiks 3: Smertestillende i InMEDIATE-studien

Flertallet av pasientene i gruppen som fikk standard smertestillende behandling, mottok behandling med førstelinjes smertestillende (hovedsakelig intravenøst). Totalt 126 pasienter fikk ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (hovedsakelig deksketoprofen og ketorolak), 11 fikk metamizol, og 8 fikk paracetamol. Fem pasienter mottok andre-trinns opioidanalgesi (intravenøst tramadol), og 9 pasienter mottok tredje-trinns opioider. Én pasient ble behandlet med mepivakain (noen pasienter fikk mer enn ett legemiddel som en del av standard analgetisk behandling). I tillegg fikk 18 pasienter intravenøst diazepam som en tilleggsbehandling til ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, og én pasient fikk diazepam og fentanyl.

### Oversikt over smertestillende legemidler

#### For moderate smerter

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs):

- Dexketoprofen
- Ketorolac
- Naproksen
- Ibuprofen
- Diklofenak
- Selektive COX-2-hemmere (f.eks. COXIB)

Paracetamol (acetaminofen):

- Administreres oralt, intravenøst eller intramuskulært, avhengig av protokollen.

Metamizol (Nolotil):

- Et vanlig ikke-opioid analgetikum brukt i flere sentre, administrert oralt, intramuskulært eller intravenøst.

Svake opioider:

- Tramadol
- Kodein (ofte i kombinasjon med paracetamol)

#### For sterke smerter

Sterke opioider:

- Morfin
- Oksykodon (med eller uten nalokson)
- Fentanyl
- Buprenorfin
- Tapentadol
- Petidin

Metamizol:

- Ofte brukt som et første trinn før opptrapping til sterkere opioider.

Ketamin:

- Brukes sporadisk ved alvorlige tilfeller som krever sedoanalgesi, særlig i akuttmedisinske settinger.

#### Administrasjonsveier:

- Oralt (VO)
- Intravenøst (IV)
- Intramuskulært (IM)



- Subkutan (SC)
- Andre veier, spesifisert (f.eks. inhalasjonsbehandlinger som metoksyfluran til sammenligning).

## **Spesielle hensyn:**

Rescue-analgetika:

- Dexketoprofen eller paracetamol administreres dersom smertelindringen er utilstrekkelig etter initial behandling.
- Sterke opioider (f.eks. morfin, fentanyl) for alvorlig, ubehandlet smerte.

## **Tillegg ved nevropatisk smerte:**

- Gabapentin og pregabalin
- Trisykliske antidepressiva (f.eks. amitriptylin)
- Duloksetin

Listen med medikamenter er hentet fra Borobia et al. (2020) (5).

## Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Galen Pharma har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Galen Pharma har imidlertid valgt å ikke gjøre det i denne saken

