

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
30 novembre 2016***Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2016***méthoxyflurane****PENTHROX 3 ml, liquide pour inhalation par vapeur****B/1 (CIP : 34009 300 608 8 9)****B/10 (CIP : 34009 300 608 7 2)**

Laboratoire MUNDIPHARMA

Code ATC	<b>N02BG09 (analgésique)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Modéré</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'efficacité de PENTHROX démontrée versus placebo chez des patients ayant majoritairement une douleur d'intensité modérée,</li> <li>- l'absence d'étude de qualité méthodologique suffisante l'ayant comparé aux autres antalgiques actuellement disponibles,</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère que la spécialité PENTHROX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antalgiques disponibles dans le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients.</p>
<b>ISP</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du besoin de disposer d'antalgiques dans ces situations aiguës,</li> <li>- d'une réponse partielle au besoin identifié,</li> <li>- d'un impact positif potentiel sur l'organisation des soins,</li> </ul> <p>PENTHROX est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>PENTHROX est une alternative aux antalgiques disponibles dans la prise en charge en urgence de la douleur modérée à sévère.</p> <p>Cependant, en l'absence de comparaison directe de qualité méthodologique satisfaisante, il n'est pas possible de le situer par rapport aux alternatives antalgiques disponibles.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	15/06/16 (procédure décentralisée, pays de référence : Royaume-Uni)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I <b>Médicament réservé à l'usage professionnel</b>
Classification ATC	2016 N Système nerveux N02 Analgésiques N02B Autres analgésiques et antipyrétiques N02BG Autres analgésiques et antipyrétiques N02BG09 Méthoxyflurane

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste collectivités de la spécialité PENTHROX 3 ml. L'administration se fait en utilisant l'inhalateur manuel fourni dans le conditionnement qui bénéficie d'un marquage CE.

Cette demande d'inscription aux seules collectivités est justifiée par une indication limitée au soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients. Cette spécialité est réservée à l'usage professionnel, particulièrement aux services d'urgence (service d'accueil des urgences, SAMU et SMUR).

Le méthoxyflurane a été utilisé dès 1960 en Europe et aux États-Unis comme gaz anesthésiant à des doses plus élevées et avec des inhalateurs différents de ceux de PENTHROX. Il a été retiré du marché en 1974 compte tenu d'une faible utilisation en anesthésie. De plus, à fortes doses, le méthoxyflurane a été associé à une néphrotoxicité grave liée à la dose et à l'utilisation pendant de longues périodes au cours d'une anesthésie générale.

Sous la dénomination PENTHROX liquide pour inhalation par vapeur en flacon de 3 ml, il est utilisé en Australie depuis 1993 et en Nouvelle Zélande depuis 2002 par les services d'urgence en tant qu'analgésique non opioïde, d'urgence.

PENTHROX pourrait être une alternative aux antalgiques comme le MEOPA<sup>1</sup> actuellement utilisés dans ces situations de traumatologie.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients. »

---

<sup>1</sup> Le MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote), disponible uniquement en bouteille, est un gaz composé à part égale d'oxygène et de protoxyde d'azote.

## 04 POSOLOGIE

---

« PENTHROX est destiné à être auto-administré sous la supervision d'une personne formée à son administration. L'administration se fait en utilisant l'inhalateur manuel.

### *Adultes*

Un flacon de 3 mL de PENTHROX à vaporiser dans un inhalateur PENTHROX. **A la fin de la dose de 3 mL, une autre dose de 3 mL peut être utilisée. La dose de PENTHROX ne doit pas dépasser 6 mL en une administration unique.** Le méthoxyflurane peut entraîner une insuffisance rénale si la dose recommandée est dépassée. La dose antalgique efficace la plus faible de PENTHROX doit être administrée.

Le début du soulagement de la douleur est rapide et se manifeste après 6 à 10 inhalations. Il faut conseiller aux patients d'inhaler de façon intermittente pour obtenir une analgie adéquate. Les patients peuvent évaluer leur propre niveau de douleur et inhaler la quantité de PENTHROX nécessaire pour un contrôle adéquat de la douleur. Une inhalation continue produit un effet antalgique de 25-30 minutes. Une inhalation intermittente pourrait permettre de prolonger l'effet antalgique. Il doit être conseillé aux patients de prendre la plus faible dose permettant un soulagement de la douleur.

La fréquence à laquelle PENTHROX peut être utilisé en toute sécurité n'est pas établie. **L'administration sur plusieurs jours consécutifs n'est pas recommandée et la dose totale administrée par semaine à un patient ne doit pas dépasser 15 mL** (voir rubrique 4.4 du RCP).

### *Population pédiatrique*

PENTHROX ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

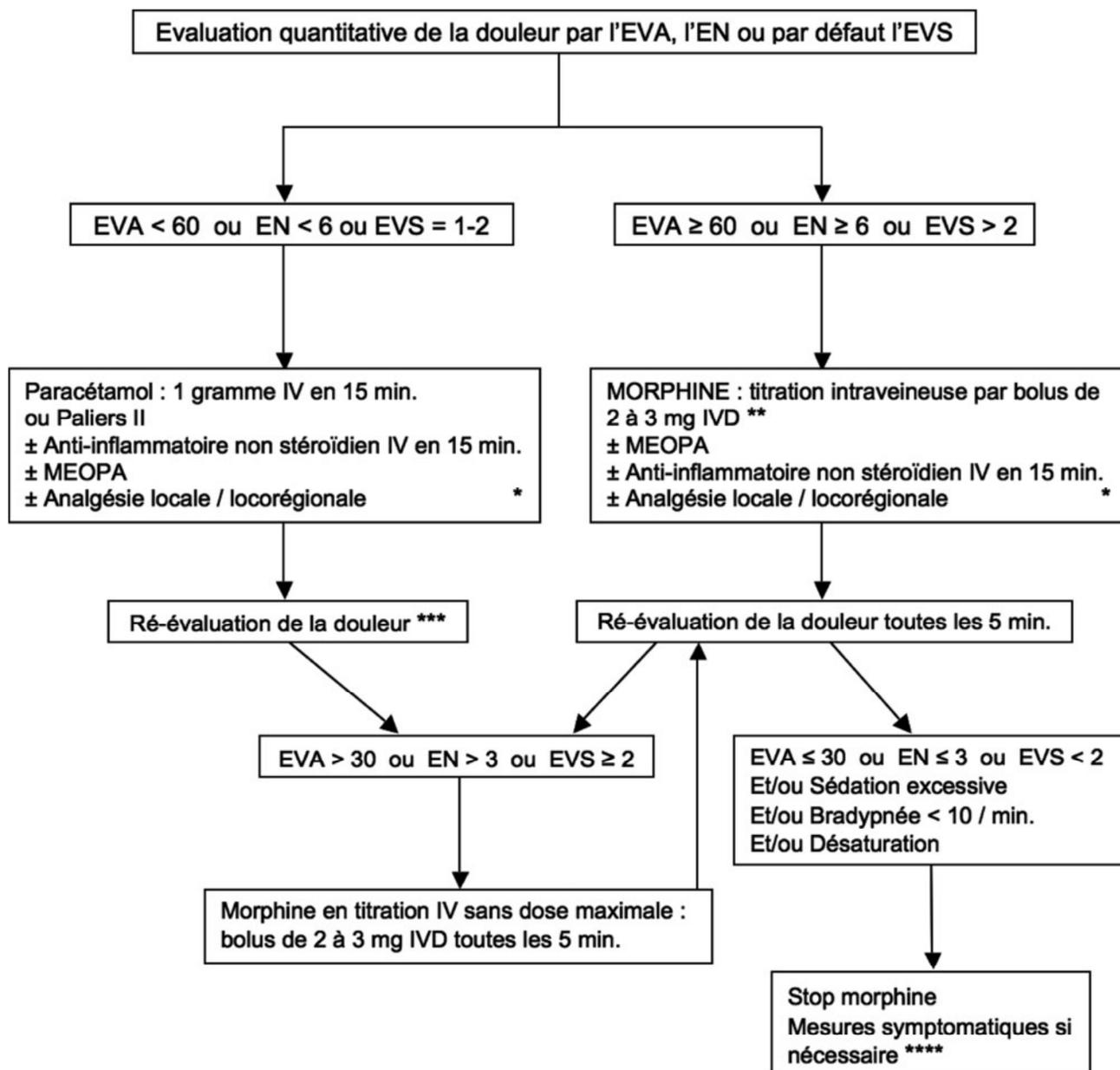
Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité de la douleur, de son origine et de son caractère aigu ou chronique. Les recommandations des experts de la SFAR (Société française d'anesthésie et de réanimation) et de la SFMU (Société française de médecine d'urgence)<sup>2</sup> proposent un algorithme de prise en charge de la douleur en urgence présenté ci-dessous. (Figure 1).

L'objectif thérapeutique est d'obtenir 30 mm ou moins sur une EVA ou 3 ou moins sur une échelle numérique. Selon l'algorithme proposé, les douleurs faibles à modérées doivent être traitées par des antalgiques de palier I ou II, utilisés seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques, et la place du MEOPA est réservée à la traumatologie légère et aux douleurs induites par les soins. Cependant, les douleurs sévères (EVA $\geq$ 60) imposent de recourir d'emblée aux morphiniques intraveineux en titration, seuls ou en analgésie multimodale.

---

<sup>2</sup> Vivien B et al. Recommandations formalisés d'experts 2010 : sédation et analgésie en structure d'urgence. Med Urgence. 2011;1 :57-71.

Figure 1 - Algorithme des traitements antalgiques en fonction de l'intensité de la douleur chez l'adulte



\* Respect des contre-indications respectives de chaque molécule et/ou technique.

\*\* Dose de charge de morphine possible sous couvert d'une présence médicale permanente et prolongée : bolus initial de 0,05 à 0,10 mg/kg IVD à adapter selon l'âge et le terrain du patient.

\*\*\* Délai de ré-évaluation de la douleur en fonction du type d'antalgique administré.

\*\*\*\* Stimulation et/ou assistance ventilatoire et/ou Naloxone IV.

Actuellement, dans l'indication des douleurs modérées à sévères (visée par PENTHROX selon son AMM), plusieurs médicaments peuvent être utilisés seuls ou en analgésie multimodale : le mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène par inhalation, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le paracétamol, le chlorhydrate de tramadol, le néfopam et le chlorhydrate de morphine.

En dépit de ces antalgiques, il persiste un besoin thérapeutique dans la prise en charge d'urgence des douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère. PENTHROX pourrait sous réserve d'une efficacité et d'une tolérance satisfaisantes être une alternative supplémentaire intéressante à ces antalgiques compte tenu de son mode d'administration et de sa praticité (auto-administration, voie

veineuse non requise, dispositif moins encombrant et plus léger que le MEOPA par exemple) en analgésie mono ou multimodale.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les médicaments comparables à PENTHROX sont :

- le MEOPA (mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène), gaz pour inhalation et ;
- les antalgiques (paracétamol, AINS, morphiniques) par voie intraveineuse recommandés selon l'actualisation de 2010 de la conférence d'experts de la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) (cf. tableau 1).

**Tableau 1 - Comparateurs cliniquement pertinents de PENTHROX**

NOM (DCI)	Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
<b>MEOPA : Mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène</b>					
ENTONOX	AGA Medical SA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux.</li> <li>• Analgésie des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant.</li> <li>• Soins dentaires chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés.</li> <li>• En obstétrique, en milieu hospitalier, dans l'attente d'une analgésie péridurale ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.</li> </ul>	20/02/2002 Sous son ancien nom de spécialité MEDIMIX	Important	Non précisé
KALINOX	Air Liquide Santé France	idem	10/07/2002	Important	Non précisé
OXYNOX	Air Products Medical	idem	21/09/2005	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités contenant un mélange protoxyde d'azote et oxygène
ANTASOL	Sol France	idem	07/05/2003	Important	Non précisé
<b>Anti-inflammatoires non-stéroïdiens injectables par voie IV</b>					
ASPEGIC, (aspirine) Poudre pour solution injectable	Sanofi-Aventis France	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement de courte durée des douleurs intenses.</li> <li>• Traitement des rhumatismes inflammatoires.</li> <li>• Traitement symptomatique de la fièvre lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible.</li> </ul>	30/11/2011	Important	Non précisé
<b>PROFENID et ses génériques</b> 100mg IV (ketoprofène)	Sanofi-Aventis France	Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement de la douleur post-opératoire,</li> <li>• Traitement des crises de coliques néphrétiques.</li> </ul>	05/01/2011	Modéré excepté dans les coliques néphrétiques où il est important	Non précisé

Paracétamol injectable par voie IV					
<b>PERFALGAN</b> (Paracétamol) <b>et autres paracétamol injectables par voie IV</b>	Bristol-Myers Squibb et autres	Traitement des douleurs aiguës d'intensité légère à modérée, en particulier en période post-opératoire, traitement de la fièvre, lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres modes d'administration, notamment la voie orale, ne sont pas possibles.	21/10/2009	Important	ASMR V
Chlorhydrate de tramadol injectable par voie IV					
<b>TOPALGIC 100 mg/2 mL et ses génériques</b> (chlorhydrate de tramadol)	Sanofi Aventis France	Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte, notamment douleurs post-chirurgicales.	16/04/2003	Important	ASMR V
<b>CONTRAMAL 100 mg/2mL et ses génériques</b> (chlorhydrate de tramadol)	Grunenthal		15/10/2003	Important	ASMR V
Néfopam injectable par voie IV					
<b>ACUPAN et ses génériques</b> (néfopam)	Biocodex	Traitement symptomatique de la douleur aiguë, notamment de la douleur post-opératoire	03/10/2012	Important	ASMR V
Chlorhydrate de morphine					
Chlorhydrate de morphine	Aguettant et autres	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	19/03/2014	Important	Non précisé

Remarque :

Le fentanyl voie-intranasale (INSTANYL et PEFCENT) ne peut pas être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent car il n'est pas recommandé par les experts de la SFAR et du SMUR pour un patient en ventilation spontanée et n'a pas d'AMM dans l'indication de PENTHROX.

## 06.2 Autres technologies de santé

Anesthésie locale et/ou loco-régionale.

### ► Conclusion

L'ensemble des antalgiques (listés dans le tableau 1) utilisés à ce stade de la stratégie sont les comparateurs cliniquement pertinents de PENTHROX. En raison de son mode d'administration par voie inhalée, le MEOPA (ENTONOX, KALINOX, OXYNOX et ANTASOL) peut être considéré comme le comparateur le plus cliniquement pertinent de PENTHROX.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► Prise en charge :

PENTHROX est actuellement pris en charge au Royaume-Uni et en Irlande, dans l'attente d'une évaluation de leurs agences HTA.

### ► AMM et commercialisation :

La spécialité PENTHROX dispose d'une AMM obtenue par procédure décentralisée dans 3 autres pays de l'union européenne en plus de la France : Belgique, Irlande, Royaume-Uni. Elle dispose d'une AMM en Australie depuis 1993 et en Nouvelle Zélande depuis 2002 ; elle est commercialisée depuis ces dates dans ces 2 pays.

Aucune demande d'AMM n'a été faite par le laboratoire aux USA (faute de licence d'exploitation).

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de PENTHROX, analgésique non opioïde à base de méthoxyflurane, dans le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme, repose principalement sur les résultats d'une étude clinique de phase III réalisée versus placebo (MEOF-001<sup>3</sup>).

### Autres données :

Le laboratoire a aussi fourni :

- deux publications d'études comparatives, l'une ouverte<sup>4</sup> versus tramadol IV et l'autre rétrospective<sup>5</sup> versus morphine IV et fentanyl intranasal, qui ne peuvent être considérées comme pertinentes en raison de leur faible niveau de preuve (schéma d'étude, effectifs, hétérogénéité des caractéristiques initiales des patients en termes de douleur). De plus, l'étude rétrospective a été réalisée sur une base de données australienne. Or, les indications du méthoxyflurane y sont plus larges qu'en France.
- une comparaison indirecte (non publiée) de PENTHROX au MEOPA qui n'a inclus qu'une étude par médicament (étude MEOF-0001 pour PENTHROX n= 300 et étude Ducasse pour MEOPA n = 60). Les caractéristiques des patients inclus et le critère d'évaluation de la douleur étaient différents entre les études. Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 médicaments mais elle ne peut être considérée comme pertinente compte tenu de ses limites méthodologiques.
- de nombreuses publications d'études cliniques évaluant PENTHROX dans le cadre d'utilisation non validées par son AMM.

Ces données ne seront donc pas détaillées dans cette évaluation.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude MEOF-001

Les données d'efficacité de PENTHROX versus placebo sont issues d'une étude de phase III MEOF-001 (tableau 2). Le choix du placebo comme comparateur peut être discuté dans la mesure où il existe des alternatives.

**Tableau 2 - Méthodologie de l'étude MEOF-001**

	<b>Etude MEOF-001<sup>2</sup> : réalisée entre le 5 août 2011 et le 26 juillet 2012 au Royaume-Uni</b>
Objectif principal de l'étude	<b>Evaluer l'efficacité à court terme</b> du méthoxyflurane à la demande dans le traitement de la douleur aiguë <b>chez des patients admis dans un service d'urgence avec un traumatisme mineur.</b>
Méthode	Etude randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, stratifiée selon les centres et par groupe d'âge ( <b>adultes, adolescents</b> ).
Population étudiée	Patients âgés de 12 ans ou plus, admis dans un service d'urgence avec un traumatisme mineur.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>• Age ≥ 12 ans</li><li>• Admission dans un service d'urgence avec un traumatisme mineur défini par une blessure ou une lésion telles qu'une fracture, une lacération, une brûlure, une luxation, une contusion ou une plaie</li></ul>

<sup>3</sup> Coffey F et al. Stop ! A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med* 2014;31:613-8.

<sup>4</sup> Konkayev AK et al. Evaluation of clinical effectiveness of inhalatory analgesic pentrox for pain relief in ankle injuries. *Archives of the Balkan medical union* 2013;48:239-43.

<sup>5</sup> Middleton PM et al. Effectiveness of morphine, fentanyl, and methoxyflurane in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care* 2010;14:439-47.

	<p>due à un corps étranger</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de douleur <math>\geq 4</math> et <math>\leq 7</math> sur l'échelle de cotation numérique EN<sup>6</sup></li> </ul>
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologie nécessitant un passage immédiat en salle d'opération ou une admission en soins intensifs.</li> <li>• Traitement par un antalgique dans les 5 heures précédant l'admission au service d'urgence (8 heures pour le diclofénac).</li> <li>• Utilisation d'antalgiques pour une douleur chronique.</li> <li>• Hypersensibilité individuelle ou familiale connue aux anesthésiants fluorés.</li> <li>• Antécédents individuels ou familiaux d'hyperthermie maligne.</li> <li>• Dépression respiratoire cliniquement significative.</li> <li>• Insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative préexistante selon l'appréciation de l'investigateur.</li> <li>• Instabilité cardio-circulatoire cliniquement significative.</li> <li>• Utilisation de méthoxyflurane dans les 4 semaines précédentes.</li> </ul>
Traitements	<p>Les patients ont été randomisés en deux groupes pour s'auto-administrer sous la supervision d'une infirmière :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le méthoxyflurane, 2 inhalateurs contenant chacun 3 mL de méthoxyflurane pour une administration à la demande.</li> <li>- le placebo, 2 inhalateurs contenant chacun 5 mL de solution saline à 0,9% pour une administration à la demande.</li> </ul> <p>la durée de l'étude par patient était de <math>14 \pm 2</math> jours incluant une évaluation de la tolérance à 14 jours.</p>
Traitements de secours	<p>Les patients ont été informés qu'un médicament de secours pouvait être administré à la demande à n'importe quel moment de l'étude. Etaient autorisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les opiacés et le paracétamol par voie IV, intranasale ou orale, durant le séjour du patient en service d'urgence,</li> <li>• Le paracétamol par voie orale (16*500mg) après la sortie du service d'urgence.</li> </ul> <p>L'utilisation d'un antalgique ou d'un AINS dans les 5h précédant l'admission en service d'urgence était interdite (8h pour le diclofénac). L'utilisation d'un anesthésiant de surface avant un abord veineux était autorisée.</p>
Critère de jugement principal	<p><b>Variation de l'intensité de la douleur entre l'état basal et la 5<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup>, 15<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> minute mesurée par EVA<sup>7</sup> dans la population ITT.</b></p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité d'un médicament de secours dans les 20 minutes suivant le début du traitement à l'étude</li> <li>• Délai jusqu'à la demande d'un médicament de secours.</li> <li>• Quantité en équivalent morphinique du médicament de secours utilisé.</li> <li>• Délai de survenue du début du soulagement de la douleur.</li> <li>• Nombre d'inhalations avant le début du soulagement de la douleur.</li> <li>• Evaluation par le patient, l'investigateur et l'infirmière de la performance globale du médicament.</li> <li>• Nombre de réponders définis comme une baisse <math>\geq 30\%</math> du score de douleur par rapport à l'inclusion.</li> <li>• Evaluation des événements indésirables.</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de patients nécessaires a été évalué à <b>150 par groupe</b> (45 adolescents et 105 adultes) afin de détecter avec une puissance de 94,5% une différence <b>de 13 mm</b> sur l'EVA après 20 minutes d'utilisation.</p> <p>L'étude devait inclure un minimum de 90 adolescents (12-18 ans) soit 30% de l'effectif, bien qu'une analyse statistique par strate d'âge ne soit pas prévue au protocole.</p>
Analyse statistique <sup>8</sup>	<p>Le critère principal (variation de l'EVA) a été analysé à l'aide d'un modèle mixte d'analyse de variance sur mesures répétées.</p> <p>Analyse principale en ITT modifiée : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p>

<sup>6</sup> EN= échelle numérique de 0 à 10 ; [1 ; 3] douleur faible ; [4 ; 6] douleur modérée et  $\geq 7$  douleur sévère.

<sup>7</sup> EVA= échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm.

<sup>8</sup> Source : plan d'analyse statistique

## Résultats de l'étude MEOF-001

### Population totale étudiée :

Au total, 300 patients dont 90 adolescents (âgés de 12-17 ans) et 210 adultes ont été randomisés dans l'étude, 151 dans le groupe méthoxyflurane et 149 dans le groupe placebo. Deux patients initialement randomisés dans le groupe méthoxyflurane n'ont pas été inclus dans l'analyse ITT car n'ayant pas reçu le traitement, l'un pour événement indésirable (étourdissement et hyperventilation) et l'autre à l'initiative de l'investigateur. L'analyse ITT modifiée a donc porté sur 298 patients, 149 dans chaque groupe.

Sur les 300 patients randomisés, 273 patients soit 91% de l'effectif ont terminé l'étude (135 sur les 151 randomisés dans le groupe méthoxyflurane soit 89,4% et 138 sur les 149 du groupe placebo soit 93%). Au total, 27 patients ont arrêté prématurément l'étude dont 25 perdus de vue à la visite de suivi à 14 jours (14 avec le méthoxyflurane et 11 avec le placebo) et 2 arrêts de traitement dans le groupe méthoxyflurane.

Les caractéristiques des patients étaient similaires à l'inclusion. L'âge médian des patients était de 25 ans (12-84 ans) et 57% était des hommes. La population adulte représentait 203 patients soit 68% de l'effectif et celle des adolescents 95 patients soit 32%. Les données relatives aux types de traumatisme principal, les antécédents des patients et la répartition des scores de douleur à l'inclusion sont décrites dans les tableaux ci-dessous. On peut souligner l'hétérogénéité des types de traumatismes et l'absence de cette information pour 50% des patients (« autres »). Concernant le niveau de douleur initial, il convient de signaler que les scores de douleurs à l'inclusion étaient majoritairement de niveau 7 (44,6% des patients) mais que les patients très sévères n'étaient pas inclus dans l'étude puisque le score de douleur sur l'échelle numérique (EN) ne devait pas être supérieur à 7.

**Tableau 3 - Etude MOEF-001 – Données relatives aux types de traumatisme principal**

	Population totale		
	Méthoxyflurane (N=149)	Placebo (N=149)	Total (N=298)
Type n (%)			
Brûlure	0	3(2,0%)	3 (1,0%)
Contusion	35 (23,5%)	28 (18,8%)	63 (21,1%)
Luxation	2 (1,3%)	3 (2,0%)	5 (1,4%)
Fracture	30 (20,1%)	28 (18,8%)	58 (19,5%)
Corps étranger	3 (2,0%)	1 (0,7%)	4 (1,3%)
Lacération	4 (2,7%)	6 (4,0%)	10 (3,4%)
Autres	75 (50,3%)	80 (53,7%)	155 (52,0%)
Localisation n (%)			
Face	3 (2,0%)	1 (0,7%)	4 (1,3%)
Dos	6 (4,0%)	3 (2,0%)	9 (3,0%)
Poitrine	8 (5,4%)	0	8 (2,7%)
Membre sup. gauche	24 (16,1%)	22 (14,8%)	46 (15,4%)
Membre inf. gauche	36 (24,2%)	34 (22,8%)	70 (23,5%)
Membre inf. droit	35 (23,5%)	43 (28,9%)	78 (26,2%)
Membre sup. droit	23 (15,4%)	37 (24,8%)	60 (20,1%)
Autre	14 (9,4%)	9 (6%)	23 (7,7%)

**Tableau 4 - Etude MOEF-001 – Données relatives aux antécédents des patients**

	Méthoxyflurane (N=149)	Placebo (N=149)	Total (N=298)
Patients avec des antécédents, n (%) affectant le système :	17 (11,4%)	18 (12,1%)	35 (11,7%)
Cardiovasculaire	0	1 (0,7%)	1 (0,3%)
Digestif	0	2 (1,3%)	2 (0,7%)
Endocrinien	2 (1,3%)	0	2 (0,7%)
General	2 (1,3%)	2 (1,3%)	4 (1,3%)
Génito-urinaire	1 (0,7%)	0	1 (0,3%)
Hémato/lympho/immuno	2 (1,3%)	3 (2,0%)	5 (1,7%)
Musculo-squelettique	6 (4,0%)	9 (6,0%)	15 (5,0%)

Nerveux	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)
Autres	3 (2,0%)	2 (1,3%)	5 (1,7%)
Respiratoire	2 (1,3%)	1 (0,7%)	3 (1,0%)
Patients ayant une affection concomitante n (%) affectant le système :	61 (40,9%)	61 (40,9%)	122 (40,9%)
Cardiovasculaire	9 (6%)	14 (9,4%)	23 (7,7%)
Digestif	9 (6%)	7 (4,7%)	16 (5,4%)
Endocrinien	9 (6%)	6 (4,0%)	15 (5,0%)
General	3 (2%)	2 (1,3%)	5 (1,7%)
Génito-urinaire	1 (0,7%)	3 (2,0%)	4 (1,3%)
Hémato/lympho/immuno	7 (4,7%)	11 (7,4%)	18 (6,0%)
Tégumentaire	2 (1,3%)	4 (2,7%)	6 (2,0%)
Musculo-squelettique	10 (6,7%)	7 (4,7%)	17 (5,7%)
Nerveux central	0	4 (2,7%)	4 (1,3%)
Autres	12 (8,1%)	15 (10,1%)	27 (9,1%)
Respiratoire	23 (15,4%)	17 (11,4%)	40 (13,4%)

**Tableau 5 - Etude MOEF-001 – Répartition des scores de douleur à l'inclusion**

Score de douleur	Méthoxyflurane (N=149)	Placebo (N=149)	Total (N=298)
EN 4 : n (%)	11 (7,4%)	10 (6,7%)	21 (7,0%)
EN 5 : n (%)	31 (20,8%)	31 (20,8%)	62 (20,8%)
EN 6 : n (%)	45 (30,2%)	37 (24,8%)	82 (27,5%)
EN 7 : n (%)	62 (41,6%)	71 (47,7%)	133 (44,6%)

#### Résultats de l'étude (population globale)

Le tableau 6 résume les résultats dans la population globale. La supériorité du méthoxyflurane par rapport au placebo a été mise en évidence dans la population globale en termes de variation de l'intensité de la douleur par rapport à l'état basal : différence sur l'EVA estimée entre les 2 groupes de -15,1 [-19,2 ; -11],  $p < 0,0001$ .

**Tableau 6 – Variation de la douleur mesurée par EVA dans l'étude MOEF-001 – Population globale (Analyse ITT modifiée)**

Population globale (Analyse en ITT modifiée)					
		Méthoxyflurane (N=149)	Placebo (N=149)	Effet traitement estimé (IC 95%)	p
Variation ajustée* par rapport à l'état basal	Ensemble	-30,2	-15,2	-15,1 (-19,2 ; -11)	< 0,0001
	5 minutes	-23,1	-11,3	-11,8 (-15,6 ; -8)	
	10 minutes	-28,9	-14,8	-14,1 (-18,4 ; -9,8)	
	15 minutes	-34	-15,5	-18,5 (-23,4 ; -13,5)	
	20 minutes	-35	-19	-16 (-21,3 ; -10,7)	

\* ajustement sur le score de douleur basal et le groupe d'âge (adulte/adolescent), source Rapport d'étude.

Les résultats des analyses complémentaires non prévues au protocole (*post-hoc*<sup>9</sup>) effectuées selon le groupe d'âge des patients (adultes/adolescents) sont présentés à titre indicatif dans le tableau 7. Ces résultats ont suggéré une variabilité de l'effet selon l'âge, avec une quantité d'effet

<sup>9</sup> Analyses effectuées *post-hoc* à la demande des autorités anglaises dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique

non cliniquement pertinente dans la population des adolescents mais cliniquement pertinente dans celle des adultes. Il convient de prendre en compte le faible nombre de patients pédiatriques inclus qui ne permet pas de conclure avec une puissance statistique suffisante et le fait que cette analyse n'était pas prévue au protocole. Pour rappel, l'AMM n'a été accordée à PENTHROX que dans la population adulte.

**Tableau 7 - Variation de la douleur mesurée par EVA dans l'étude MOEF-001 – groupe âge (ITT modifiée)**

<b>Population adulte (population retenue par l'AMM)</b>					
		Méthoxyflurane (N=102)	Placebo (N=101)	Effet traitement estimé (IC 95%)	p
Variation ajustée par rapport à l'état basal	Ensemble	-29	-11,6	-17,4 (-22,3 ; -12,5)	< 0,0001
	5 minutes	-20,7	-8	-12,6 (-17 ; -8,3)	
	10 minutes	-27,4	-11,1	-16,3 (-21,4 ; -11,1)	
	15 minutes	-33,3	-12,3	-21 (-26,8 ; -15,3)	
	20 minutes	-34,8	-15,2	-19,7 (-26 ; -13,3)	
<b>Population adolescente</b>					
		Méthoxyflurane (N=47)	Placebo (N=48)	Effet traitement estimé (IC 95%)	p
Variation ajustée par rapport à l'état basal	Ensemble	-29,0	-19,1	-9,9 (-17, 4,-2,4)	0,0104
	5 minutes	-24,5	-14,6	-9,9 (-17,5, -2,2)	
	10 minutes	-28,1	-18,8	-9,3 (-17,2, -1,4)	
	15 minutes	-31,6	-19,2	-12,4 (-21,9, -2,9)	
	20 minutes	-31,7	-23,7	-8 (-17,4, 1,5)	

Source rapport d'étude.

Des analyses complémentaires non prévues au protocole ont aussi suggéré une variabilité de l'effet selon l'intensité initiale de la douleur ; l'effet ayant été statistiquement significatif dans les sous-groupes ayant un score de douleur basal sur l'EN de 5,6 et 7 (respectivement -18,6 [-27,8 ; -9,4], p=0,0001; -18,3 [-26,3 ; -10,3], p<0,0001 et -13,2 [-19,7 ; -6,6], p=0,0001) et non significatif pour la sous-population ayant un score de douleur basal de 4 (-10,4 [24,2 ; 3,4]; p=0,1279, NS). Cependant il convient de prendre en compte le faible effectif des patients dans chacun des sous-groupes et le fait que cette analyse n'était pas prévue au protocole.

#### Résultats sur certains critères de jugement secondaires

Les résultats sur certains critères secondaires pertinents sont rapportés dans le tableau 8 ci-après. Dans la population globale, la proportion de répondeurs (baisse  $\geq$  30% du score de douleur par

rapport à l'inclusion) à 20 minutes a été de 76,1% avec le méthoxyflurane et de 43% avec le placebo. On ne dispose pas des résultats sur ce critère dans la sous-population adulte. Concernant l'évaluation de la performance globale du médicament (GMP)<sup>10</sup>, l'effet du méthoxyflurane a été jugé supérieur au placebo ( $p < 0,0001$ ), quel que soit l'évaluateur (patient, médecin, infirmière) dans la population globale de l'étude.

**Tableau 8 – Résultats de l'étude MEOF-001 sur certains critères de jugement secondaires**

	Population globale		Patients adultes (population retenue par l'AMM)	
	Méthoxyflurane	Placebo	Méthoxyflurane	Placebo
<b>Proportion de patients utilisant un médicament de secours durant les 20 premières minutes</b>				
n/N (%)	2/149 (1,3%)	25/149 (16,8%)	2/102 (2%)	23/101 (22,8%)
Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo	OR = 0,06 IC 95% [0,01 ; 0,27] p = 0,0002		OR = 0,07 IC 95% [0,02 ; 0,29] p = 0,0003	
<b>Délai jusqu'à l'utilisation d'un médicament de secours</b>				
Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo	RR = 0,24 IC 95% [0,13 ; 0,44] p < 0,0001		RR = 0,23 IC 95% [0,12 ; 0,44] p < 0,0001	

En ce qui concerne le délai d'action, le délai médian du début de soulagement de la douleur estimé par Kaplan Meyer a été de 4 minutes IC 95% [2,5] avec le méthoxyflurane et de 10 minutes IC 95% [5,12] avec le placebo.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues des études cliniques ou observationnelles

Les données de tolérance sont issues principalement de l'étude clinique de phase III (MEOF-001) décrite ci-dessus. Ont aussi été prises en compte pour l'évaluation de la tolérance du méthoxyflurane d'autres données qui n'avaient pas été jugées pertinentes pour l'appréciation de l'efficacité notamment :

- l'étude 06/61, réalisée hors champ de l'AMM (douleur associée à une biopsie de moelle osseuse),
- une étude de phase I chez des volontaires sains (MEOF-003) et,
- une étude rétrospective sur base de données australienne (étude de Jacobs) dont l'objectif était de comparer la morbidité et la mortalité de patients traités par méthoxyflurane versus ceux non traités.

Dans l'étude MEOF-001, 298 patients ont été suivis pendant une période de 14 jours +/- 2 jours après la sortie du service d'urgence. La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été plus élevée avec le méthoxyflurane qu'avec le placebo : 59,1% versus 40,9%. Celle des EI liés au traitement a été plus élevée avec le méthoxyflurane : 36,2% versus 13,4%. Les EI les plus fréquents ont été les effets sur le système nerveux central, avec essentiellement vertiges, céphalées et somnolence (49,7% dans le groupe méthoxyflurane vs 26,8% dans le groupe placebo). Le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement en raison d'un EI a été de 2 (1,3%) dans le groupe méthoxyflurane et de 3 (2%) dans le groupe placebo.

<sup>10</sup> GMP est une échelle à 5 points permettant d'évaluer l'effet du médicament : excellent, bon, correct ou faible.

### Autres données :

Dans l'étude 06/61, 97 patients ont été suivis pendant une période de 30 jours après la biopsie. La proportion d'EI 30 à 45 minutes après la biopsie a été de 22,4% dont 10,2% liés au traitement dans le groupe méthoxyflurane et 4,3% dont 2,1% liés au traitement dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ont été les vertiges, les somnolences, l'anxiété, la dépression, les nausées, les bouffées congestives et l'hypertension.

Dans l'étude MEOF-003, 42 sujets sains ont été inclus. Cette étude n'a pas montré d'effet d'une dose unique supra-thérapeutique sur l'espace QT.

Dans l'étude rétrospective australienne de Jacobs<sup>11</sup>, 135 770 patients ont été suivis pendant au moins 4 ans et au maximum 14 ans. Au total, 13% des patients inclus ont reçu au moins une dose de méthoxyflurane pour traumatisme dans 55,3% des cas. Selon les auteurs, l'étude suggère qu'il n'y a pas de différence en termes d'incidence de maladie ischémique, diabète, néphropathie, cancer, et d'hépatopathie entre les patients recevant PENTHROX et ceux ne le recevant pas. Cependant, les principales limites relevées par les auteurs, en plus de celle inhérente à l'utilisation de bases de données administratives dont la fiabilité ne peut être assurée, sont la non inclusion des patients ayant eu un événement sous méthoxyflurane sans hospitalisation ou décès et l'absence de documentation de la dose de méthoxyflurane administrée.

## **8.2.2 Données issues des PSUR et du PBRER**

Ces données ne concernent aucun patient traité en UE. Les données issues du PSUR couvrent la période du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 mai 2011. Au cours de cette période, PENTHROX était commercialisé en plus de l'Australie et de la Nouvelle Zélande dans plusieurs pays du moyen orient et de l'Europe de l'est. Au total, 20 EI ont été rapportés dont 8 considérés comme graves (ictère avec vomissements, anévrisme de l'aorte abdominale, gastro-entérite, fièvre, hépatite d'évolution favorable (survenue 5 jours après la dernière administration chez une patiente qui avait eu 3 administrations à 1, 7 et 24 jours), trouble hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique et trouble rénal ayant nécessité une mise sous dialyse, augmentation de la pression partielle en CO<sub>2</sub> et décès au cours de manœuvre de réanimation extra-hospitalière).

Les données issues du PBRER couvrent la période du 18 mai 2015 au 17 novembre 2015. Durant cette période, 6 EI considérés comme non graves ont été rapportés. Un cas d'hépatotoxicité a été rapporté après cette période chez une patiente qui avait eu 3 administrations de PENTHROX en sus du paracétamol et de l'amoxicilline.

## **8.2.3 Résumé du Profil de tolérance selon le RCP en vigueur**

### **« ► Résumé du profil de sécurité »**

Les effets indésirables non graves les plus fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) sont les effets sur le système nerveux central tels que les sensations vertigineuses et la somnolence. Ces effets sont généralement facilement réversibles.

Ce n'est que lors d'une utilisation à forte dose que le méthoxyflurane a été associé à une néphrotoxicité grave liée à la dose pendant de longues périodes au cours d'une anesthésie générale. Le méthoxyflurane n'est par conséquent plus utilisé en anesthésie. Voir rubrique 4.4 « Troubles rénaux » du RCP. Par conséquent, la dose maximale recommandée de PENTHROX ne doit pas être dépassée.

---

<sup>11</sup> Jacobs IG. Health effects of patients given methoxyflurane in the pre-hospital setting: a data linkage study. The Open Emergency Medicine Journal 2010;19:509-514.

### ► **Tableau des effets indésirables**

Les effets indésirables de PENTHROX observés dans les études cliniques en antalgie, sont répertoriés dans le tableau ci-dessous et classés en fonction de leur fréquence (fréquent  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$  ; peu fréquent  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ).

<b>Classification systèmes organes MedDRA</b>	<b>Fréquent <math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Peu fréquent <math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math></b>
Affections du système nerveux	Amnésie Anxiété Dépression Sensations vertigineuses Dysarthrie Dysgueusie Euphorie Céphalées Neuropathie sensitive Somnolence	Paresthésie
Affections cardiaques	Hypotension	
Affections oculaires		Diplopie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche Nausées	Gêne buccale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation d'ivresse	Fatigue Sensation d'état anormal Augmentation de l'appétit Frissonnements
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Sudation	

### ► **Expérience après commercialisation**

**De rares cas ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) d'insuffisances hépatiques/d'hépatites ont été rapportés lors de l'utilisation antalgique du méthoxyflurane.**

D'autres effets associés à l'utilisation antalgique du méthoxyflurane (en plus de ceux des essais cliniques répertoriés ci-dessus), dont les cas de la littérature incluent :

- Troubles du système nerveux : endormissement, agitation, impatience, dissociation, labilité affective, désorientation, altération de l'état de conscience.
- Système respiratoire : étouffement, hypoxie, saturation en oxygène diminuée.
- Système cardiovasculaire : variation de la pression artérielle.
- Système gastro-intestinal : vomissements.
- **Système hépatique : hépatite, augmentation des enzymes hépatiques, ictère, lésions hépatiques.**
- **Système rénal : augmentation sanguine de l'acide urique, de l'urée et de la créatinine ; insuffisance rénale.**
- Vision : trouble de la vision, nystagmus »

#### **8.2.4 Plan de Gestion des Risques**

Le plan de gestion des risques (PGR) de PENTHROX prévoit le suivi :

- des risques identifiés : hépatotoxicité,
- potentiels : néphrotoxicité, anomalies cardiovasculaires, anomalies du système respiratoire, anomalies du SNC, hyperthermie maligne, abus, interaction avec le cytochrome 450 (CYP), exposition professionnelle.

Une étude sur les risques d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité est prévue (cf.8.4).

## 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité de méthoxyflurane (PENTHROX), anesthésique halogéné utilisé comme antalgique d'urgence, repose essentiellement sur les résultats d'une étude comparative de phase III (MEOF-001) versus placebo. Dans cette étude contrôlée, randomisée en double aveugle, l'efficacité du méthoxyflurane a été évaluée chez un total de 298 patients, âgés de 12 ans ou plus, ayant une douleur d'intensité modérée à sévère (score de douleur sur l'échelle numérique-EN compris entre 4 et 7) suite à un traumatisme mineur défini par une blessure ou une lésion (fracture, lacération, brûlure, luxation, contusion ou une plaie due à un corps étranger) entraînant une admission dans un service d'urgence. La supériorité du méthoxyflurane par rapport au placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal : variation de l'EVA entre l'état basal et la 5, 10,15 et 20<sup>ème</sup> minute. La différence globale a été de -15,1 mm sur l'EVA (IC 95% [-19,2 ; -11], p<0,0001). Une analyse *post-hoc* a suggéré une quantité d'effet non cliniquement pertinente dans la population des adolescents mais cliniquement pertinente dans celle des adultes.

L'AMM de PENTHROX est limitée aux seuls patients adultes.

Les patients ayant des douleurs très sévères (EN > 7) n'ont pas été inclus dans cette étude.

La Commission de la transparence regrette l'absence d'étude l'ayant comparé aux autres antalgiques actuellement disponibles.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec PENTHROX ont été essentiellement les effets sur le système nerveux central tels que les vertiges, la somnolence et les céphalées. De rares cas d'hépatotoxicité ont été rapportés lors de l'utilisation du méthoxyflurane à dose antalgique. Sa potentielle toxicité rénale et hépatique sera évaluée dans une étude de tolérance post-AMM (PASS<sup>12</sup>) demandée par le Royaume-Uni (cf.8.4).

Compte tenu des données cliniques disponibles versus placebo, PENTHROX apporte une réponse partielle au besoin thérapeutique dans le soulagement de la douleur en situation d'urgence. Il subsiste des incertitudes sur son efficacité dans les douleurs les plus sévères (EN>7). De plus, en l'absence de comparaison directe de qualité méthodologique satisfaisante, il n'est pas possible de le situer par rapport aux alternatives antalgiques disponibles. De ce fait, son impact sur la morbidité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Par ailleurs, malgré sa praticité d'utilisation potentielle, son impact positif sur l'organisation des soins n'a pas été démontré.

## 08.4 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM délivrée au Royaume-Uni, une étude a été demandée avec comme objectifs d'évaluer les risques d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité liés à l'utilisation en vie réelle du méthoxyflurane. Le rapport final étant prévu en mars 2018.

Une enquête auprès des patients et des professionnels de santé évaluant l'efficacité des outils de formation concernant PENTHROX, est préconisé dans le cadre du plan de minimisation des risques. Le début de l'étude étant prévu 6 mois après la commercialisation de PENTHROX.

---

<sup>12</sup> PASS : Post Authorization Safety Study

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La spécialité PENTHROX est réservée conformément à son libellé d'AMM au soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients. Le patient doit prendre la plus faible dose permettant un soulagement de la douleur.

PENTHROX est une alternative aux antalgiques disponibles dans la prise en charge en urgence de la douleur modérée à sévère.

Elle présente un avantage en termes de praticité par rapport aux autres antalgiques disponibles en raison de l'absence de nécessité de mise en place d'une voie veineuse, sa préparation rapide et relativement simple, sa facilité d'utilisation en auto-administration par le patient sous la supervision d'un personnel médical ou paramédical formé, son délai d'action rapide. Son principal inconvénient est la nécessité d'obtenir la coopération du patient, ce qui le contre-indique chez l'adulte inconscient ou au contraire agité. Par ailleurs, l'administration du PENTHROX par voie inhalée limite son utilisation chez le patient présentant une insuffisance respiratoire chronique ou aiguë, qu'elle soit ou non en rapport avec le traumatisme. Il convient aussi de prendre en compte les contre-indications à son utilisation notamment en cas d'antécédents de lésions hépatiques, d'atteinte rénale, d'hyperthermie maligne, de dépression respiratoire, d'altération de la conscience... (cf. RCP).

Cependant, en l'absence de comparaison directe de qualité méthodologique satisfaisante, il n'est pas possible de situer PENTHROX par rapport aux alternatives antalgiques disponibles.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les douleurs d'intensité modérée à sévère au cours des urgences sont graves.
- ▀ La spécialité PENTHROX entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Son efficacité n'a été évaluée que versus placebo. L'absence de comparaison par rapport aux autres antalgiques disponibles ne permet pas de préciser son apport comparativement à ces derniers. Par ailleurs, son efficacité n'a pas été évaluée chez les patients ayant les douleurs les plus sévères (EN > 7).

Compte tenu de ces incertitudes, la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité **est moyen**.

- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses (les autres antalgiques).
- ▀ PENTHROX est une alternative intéressante aux antalgiques disponibles compte tenu de sa simplicité d'utilisation. Cependant, on ne dispose pas de données comparatives de bon niveau de preuve permettant de situer sa place dans l'arsenal de prise en charge des douleurs en urgence.

#### ▀ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du besoin de disposer d'antalgiques dans ces situations aiguës,
  - d'une réponse partielle au besoin identifié,
  - d'un impact positif potentiel sur l'organisation des soins,
- PENTHROX est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PENTHROX est modéré dans l'indication de l'AMM.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication aux posologies de l'AMM.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- l'efficacité de PENTHROX démontrée versus placebo chez des patients ayant majoritairement une douleur d'intensité modérée,
- l'absence d'étude de qualité méthodologique suffisante l'ayant comparé aux autres antalgiques actuellement disponibles,

la Commission de la transparence considère que la spécialité PENTHROX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antalgiques disponibles dans le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients.

## 010.3 Population cible

La population cible de PENTHROX correspond aux patients adultes conscients nécessitant un soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères (score de douleur sur l'échelle numérique compris entre 4 et 7) associées à un traumatisme.

Cette spécialité étant réservée à l'usage professionnel et étant destinée à être utilisée principalement par les services d'urgence, la population cible pourrait être approchée à partir du nombre de patients pris en charge par les urgences pour douleur liée à un traumatisme.

En l'absence de données épidémiologiques précises sur la proportion de patients adultes ayant une douleur modérée à sévère liée à un traumatisme traitée en urgence, la population cible de ce médicament n'est pas quantifiable.