

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

PENTHROX (METOXIFLURANO)

Alívio de emergência da dor moderada a grave em doentes adultos conscientes em situações de trauma associado a dor.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

13/05/2020

Penthrox (Metoxiflurano)

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 13/05/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Metoxiflurano

Nome do medicamento: Penthrox

Apresentação: 1 Frasco de 3 ml, líquido para inalação por vaporização, 99.9 %, n.º de registo 5740352

Titular da AIM: Mundipharma Farmacêutica Lda

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Penthrox (Metoxiflurano) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para na seguinte indicação terapêutica:

“Alívio de emergência da dor moderada a grave em doentes adultos conscientes em situações de trauma associado a dor.”

Não existem dados disponíveis adequados que comprovem o valor terapêutico acrescentado do metoxiflurano em comparação com o paracetamol iv e tramadol iv na subpopulação de doentes com dor moderada e em comparação com a morfina iv e fentanilo iv na subpopulação de doentes com dor grave.

A evidência submetida apresenta limitações metodológicas significativas, não sendo adequada para avaliar o valor terapêutico acrescentado do metoxiflurano face aos comparadores definidos.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Estima-se que 90% dos doentes admitidos no serviço de urgência por trauma possam apresentar sintomatologia algica, sendo considerada moderada a grave em 78% desses doentes.

De acordo com os dados disponibilizados pelo portal de monitorização do SNS terá havido 6.318.221 episódios hospitalares de urgência em Portugal em 2017. Pode-se considerar que cerca de 70% dos doentes recorre ao serviço de urgência por dor. Mas no que concerne especificamente a frequência de “dor moderada a grave em adultos conscientes com dor traumática” não dispomos de dados nacionais.

Sendo complexo prever a efetiva carga da doença em Portugal, não poderá, no entanto, deixar de considerar-se que será provavelmente relevante atendendo ao peso do trauma nas nossas urgências e à histórica subvalorização da avaliação e tratamento da dor.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O metoxiflurano pertence ao grupo dos hidrocarbonetos fluorados dos agentes anestésicos voláteis e proporciona analgesia quando inalado em baixas concentrações em doentes conscientes, embora o mecanismo de ação não se encontre totalmente elucidado.

O arsenal terapêutico analgésico para dor aguda é vasto, incluindo sobretudo o paracetamol, AINEs e opióides, sendo estes últimos a eleição para dor aguda severa traumática usualmente por via endovenosa. Assim, o metoxiflurano não preenche uma lacuna terapêutica, mas representa o alargar do leque das vias de administração com potenciais benefícios. Sendo inalado e portátil, poderá poupar o tempo de obtenção de acesso venoso adequado, encurtando eventualmente o tempo necessário para a obtenção de analgesia.

Uma vez que a terapêutica com metoxiflurano se incrementa por norma não com recurso a mais embalagens, mas por via de mais inalações da mesma embalagem, poderá haver frequentemente desperdício de metoxiflurano não utilizado em cada embalagem, que não poderá ser reaproveitado. Sucede, porém, que o conceito de analgesia inalatória portátil controlada pelo próprio doente implica o dimensionamento amplo da embalagem pelo que algum desperdício será inevitável, podendo vir a ser objeto de estudo específico o grau de desperdício decorrente da dimensão atual da embalagem e da prática de uso.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de Metoxiflurano.

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

	População/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes com mais de 18 anos, conscientes, com dor traumática moderada	Metoxiflurano	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol iv • Tramadol iv
2	Doentes com mais de 18 anos, conscientes, com dor traumática grave	Metoxiflurano	<ul style="list-style-type: none"> • Morfina iv • Fentanilo iv

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

<i>Outcome</i>	<i>Importância</i>
<i>Medidas de eficácia</i>	
Controlo algico (escala de dor validada)	Crítica
Rapidez controlo algico	Crítica
Necessidade de medicação complementar	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>	
Mortalidade	Crítica
Todos os Eventos adversos	Importante
Eventos adversos graves (SAE)	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Avaliaram-se os seguintes estudos submetidos pela empresa:

- Estudo STOP ⁽¹⁾
- Estudo MEDITA ⁽²⁾
- Comparação indireta realizada pela empresa ⁽³⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Estudo STOP ⁽¹⁾

Estudo randomizado, de dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo, de eficácia e segurança do metoxiflurano para o tratamento da dor aguda.

Penthrox (Metoxiflurano)

Este estudo não foi considerado adequado uma vez que não efetua a comparação do metoxiflurano com nenhum dos comparadores definidos para esta avaliação.

Estudos incluídos na análise

- Estudo MEDITA ⁽²⁾

Objetivo

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia do metoxiflurano no alívio da dor moderada a grave em adultos com trauma e dor associada.

Critérios de inclusão

- Doentes estáveis, conscientes e colaborantes que conseguem compreender e comunicar com o investigador de forma a realizar as atividades do estudo.
- Idade \geq 18 anos.
- Trauma dos membros (fratura, luxação, contusão ou embate) com uma localização única.
- Dor moderada a severa detetada pela escala numérica (score de NRS \geq 4).

Critérios de exclusão

- História pessoal ou familiar de hipertermia maligna.
- História de reações adversas graves a anestésicos inalados.
- História de insuficiência renal.
- História de insuficiência hepática.
- Dinâmica do trauma de risco.
- Score de Glasgow < 15 .
- Hipotensão sintomática ou PAS < 100 mmHg
- Dispneia com frequência respiratória > 20 e SpO₂ $< 95\%$.
- Amamentação ou gravidez.
- Hipersensibilidade ao metoxiflurano ou outro anestésico fluorado.
- Tratamento atual com analgésicos para a dor crónica ou nas 5 horas antes.
- Alergia ao paracetamol e aos AINES.
- Hipersensibilidade conhecida à morfina.
- Todas as formas de abdómen agudo e ileus paralítico.
- Insuficiência cardíaca.
- Cirurgia ao trato biliar recente (últimos 2 meses).
- Ataque de asma agudo.
- Epilepsia não controlada.

Penthrox (Metoxiflurano)

- Estado depressivo com toma de inibidores da monoamina oxidase.
- Tratamento com naltrexona.
- História de hemorragia digestiva ou úlcera péptica ativa ou recorrente.
- Diátese hemorrágica.
- Terapêutica atual intensiva com diuréticos.
- Dispepsia crónica ou gastrite com episódios significativos nos últimos 2 meses.
- Leucopenia e trombocitopenia com hemorragia.
- Terapêutica anticoagulante.

Outcomes do estudo

- O *outcome* primário de eficácia do estudo foi a alteração da intensidade da dor desde a randomização até aos 10 minutos (3, 5 e 10 minutos), determinado na população global sem distinção da classe de dor (moderada + grave) e apenas em doentes com dor moderada nos 2 braços de tratamento.

Os *outcomes* secundários de eficácia do estudo são:

- Alteração da intensidade da dor desde a randomização até aos 10 minutos (3, 5 e 10 minutos), determinado na população global sem distinção da classe de dor (moderada + grave).
- Percentagem de doentes com utilização de medicação de resgate com 30 minutos.
- Alteração na intensidade da dor desde a randomização aos 15, 20, 25 e 30 minutos, avaliados sem distinção da classe de dor.
- Tempo até ao alívio da dor avaliado sem distinção da classe de dor.
- Avaliação global da eficácia do tratamento percecionada pelo doente avaliado pela escala de *Likert* 30 minutos após a randomização, sem distinção da classe de dor.
- Avaliação global da eficácia do tratamento percecionada pelos profissionais de saúde avaliado pela escala de *Likert* sem distinção da classe de dor.

Os *outcomes* de segurança do estudo foram a incidência de eventos adversos.

- Foram ainda *outcomes* exploratórios avaliados:
- Avaliação da eficácia do metoxiflurano e do *standard of care* de acordo com o tipo de trauma.
- Percentagem de doentes com necessidade de encerramento do orifício de diluição.
- Comparação da eficácia do metoxiflurano e do *standard of care* em termos da intensidade de dor (até aos 10 minutos) nos doentes com dor severa (este *outcome* foi adicionado numa alteração à análise do protocolo).

Penthrox (Metoxiflurano)

Análise estatística

- Era definida a não inferioridade se o limite superior do intervalo de confiança da diferença entre os grupos for inferior a 1 e superioridade se o limite superior for inferior a 0.
- A dimensão da amostra foi calculada tendo em conta a determinação de não inferioridade do metoxiflurano comparado com o tratamento standard na variação da dor avaliada pela *Visual Analog Scale (VAS)* aos 3, 5 e 10 minutos. Assumindo uma margem de não inferioridade de 1.0 e um desvio padrão de 2.5 e um nível de significância de 0.05, é necessária uma amostra de 108 doentes por grupo de tratamento para se obter um poder de 90%. Permitindo que 20% dos doentes não sejam avaliáveis será necessário um total de 136 doentes por grupo de tratamento.

Doentes incluídos

- Foram randomizados 272 doentes, sendo incluídos na população ITT 270 doentes (foi excluído um doente que não tomou o medicamento de forma correta e um doente que retirou o consentimento informado).

Características basais dos doentes incluídos

- As tabelas 3 e 4 mostram os dados sociodemográficos dos doentes incluídos no estudo.

Tabela 3 – Idade e peso dos doentes incluídos

				N	Min	Max	Mean	SD	Percentile 25	Median	Percentile 75
Age at inclusion (years)	Pain Moderate	Study treatment	Penthrox	86	18,00	87,00	49,19	18,22	35,00	48,00	62,00
			SoC	91	18,00	95,00	48,64	18,64	36,00	48,00	61,00
			Total	177	18,00	95,00	48,90	18,39	36,00	48,00	61,00
	Severe	Study treatment	Penthrox	49	19,00	91,00	53,71	18,42	41,00	53,00	71,00
			SoC	44	19,00	95,00	57,43	19,34	46,50	59,00	73,00
			Total	93	19,00	95,00	55,47	18,85	43,00	56,00	72,00
	Total	Study treatment	Penthrox	135	18,00	91,00	50,83	18,35	37,00	49,00	66,00
			SoC	135	18,00	95,00	51,50	19,25	37,00	52,00	65,00
			Total	270	18,00	95,00	51,17	18,78	37,00	51,00	65,00
Weight (Kg)	Pain Moderate	Study treatment	Penthrox	86	50,0	130,0	72,0	15,2	65,0	70,0	78,0
			SoC	91	45,0	95,0	69,9	11,8	61,5	70,0	76,5
			Total	177	45,0	130,0	70,9	13,5	63,0	70,0	77,0
	Severe	Study treatment	Penthrox	49	55,0	120,0	74,4	14,1	62,0	70,0	84,0
			SoC	44	50,0	100,0	72,0	13,0	60,0	71,0	80,0
			Total	93	50,0	120,0	73,3	13,6	62,0	70,0	83,0
	Total	Study treatment	Penthrox	135	50,0	130,0	73,0	14,7	63,0	70,0	80,0
			SoC	135	45,0	100,0	70,7	12,3	60,0	70,0	80,0
			Total	270	45,0	130,0	71,8	13,6	62,0	70,0	80,0

Tabela 4 – Sexo e raça dos doentes incluídos

				Study treatment					
				Penthrox		SoC		Total	
				N	%	N	%	N	%
Sex	Male	Pain	Moderate	50	37,9%	47	35,6%	97	73,5%
			Severe	20	15,2%	15	11,4%	35	26,5%
			Total	70	53,0%	62	47,0%	132	100,0%
	Female	Pain	Moderate	36	26,1%	44	31,9%	80	58,0%
			Severe	29	21,0%	29	21,0%	58	42,0%
			Total	65	47,1%	73	52,9%	138	100,0%
Race	Caucasian	Pain	Moderate	81	31,5%	87	33,9%	168	65,4%
			Severe	46	17,9%	43	16,7%	89	34,6%
			Total	127	49,4%	130	50,6%	257	100,0%
	Asiatic	Pain	Moderate	3	75,0%	0	0,0%	3	75,0%
			Severe	1	25,0%	0	0,0%	1	25,0%
			Total	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
	Black	Pain	Moderate	1	20,0%	1	20,0%	2	40,0%
			Severe	2	40,0%	1	20,0%	3	60,0%
			Total	3	60,0%	2	40,0%	5	100,0%
	Other	Pain	Moderate	1	25,0%	3	75,0%	4	100,0%
			Severe	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
			Total	1	25,0%	3	75,0%	4	100,0%

- Apresentaram dor moderada 177 doentes, sendo 86 tratados com metoxiflurano e 91 com *standard of care*. Apresentavam dor severa 93 doentes, sendo 49 tratados com metoxiflurano e 44 com *standard of care*.
- A tabela 5 mostra o tipo de trauma que causou a dor.

Tabela 6 – Tipo de trauma que causou a dor

		Study treatment					
		Penthrox®		SoC		Total	
		N	%	N	%	N	%
Injury	Contusion	72	26,7%	60	22,2%	132	48,9%
	Fracture	38	14,1%	43	15,9%	81	30,0%
	Dislocation	19	7,0%	21	7,8%	40	14,8%
	Crushing	6	2,2%	11	4,1%	17	6,3%

Tratamento efetuado

- Nos doentes com dor moderada o tratamento *standard of care* foi paracetamol iv em 80 doentes (88%) e cetoprofeno em 11 doentes (12%).
- Nos doentes com dor severa o tratamento *standard of care* foi morfina iv em 42 doentes (95%), cetoprofeno em 1 doente e paracetamol em 1 doente (5%).

Comparação indireta – Revisão sistemática da literatura

- A empresa realizou uma revisão sistemática da literatura, sendo referidos os seguintes critérios de pesquisa:

Critérios de inclusão dos estudos

Doentes:

- Doentes adultos conscientes em situações de trauma associado a dor.

Intervenções:

1. Penthrox® (metoxiflurano)

Indicação terapêutica:

- Penthrox® (metoxiflurano) em monoterapia é indicado no alívio de emergência da dor moderada a grave em doentes adultos conscientes em situações de trauma associado a dor.

Tipos de estudos:

- Ensaio clínico controlado e aleatorizado, de fase III;
- Estudos publicados em inglês;
- Estudos realizados em humanos;

Processo de extração de dados:

1. Revisão de todos os títulos e resumos identificados na pesquisa bibliográfica;
2. Confirmação dos resultados obtidos em 1 por um segundo investigador;
3. Revisão de artigos considerados relevantes.

Figura 1 – Critérios de pesquisa da revisão sistemática da literatura

- A figura 1 mostra a estratégia de pesquisa dos estudos experimentais que avaliaram o metoxiflurano seguida pela empresa.

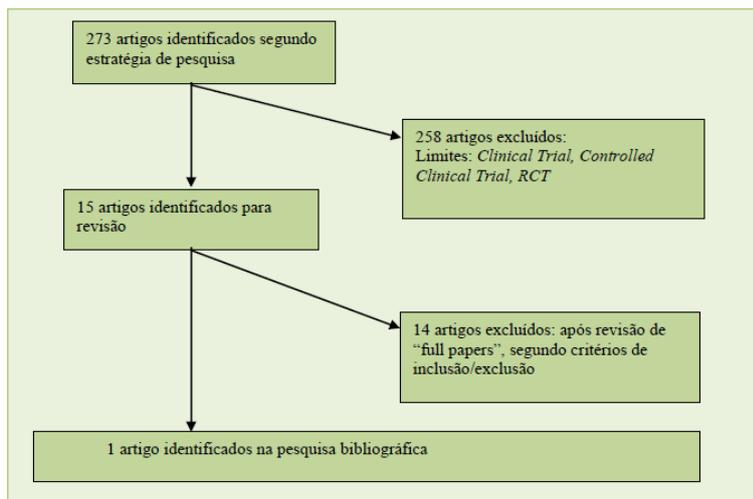


Figura 2 - Estratégia de pesquisa dos estudos experimentais que avaliaram o metoxiflurano seguida pela empresa.

Penthrox (Metoxiflurano)

- Não foi apresentada evidência por parte da empresa de ter sido incluída na revisão sistemática da literatura efetuada as opções terapêuticas definidas como comparadores na matriz de avaliação inicial do metoxiflurano por parte do INFARMED, não sendo evidenciada a impossibilidade de existirem estudos para efetuar comparações indiretas entre o metoxiflurano e os comparadores definidos na indicação em avaliação.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Subpopulação 1 – Doentes com dor moderada

Controlo algico

- No estudo MEDITA a variação da dor avaliada pela escala VAS nos doentes com dor moderada foi de -15,12 no grupo do metoxiflurano e -9,15 no grupo do tratamento standard, com uma diferença entre grupos de -5,97 (IC 95% -9,55 a -2,39), $p=0,001$. Foi atingida a superioridade estatística do metoxiflurano na população com dor moderada.
- Não foram apresentados resultados, nem apresentada evidência de impossibilidade de realização de uma comparação indireta apropriada, relativamente ao controlo algico comparativamente ao tramadol iv.
- Assim, existe evidência de superioridade estatística do metoxiflurano relativamente ao paracetamol iv no controlo algico da dor moderada. Não foram apresentados dados comparativos com o tramadol iv.

Rapidez de controlo algico

- Para a dor moderada a média de tempo até ao alívio da dor foi de 11,1 min, sendo 9,2 min no grupo do metoxiflurano e 13,1 min no grupo de *standard of care*. Não foi apresentada a avaliação comparativa estatística.
- Não foram apresentados resultados, nem apresentada evidência de impossibilidade de realização de uma comparação indireta apropriada, relativamente ao controlo algico comparativamente ao tramadol iv.
- Assim, não existe evidência de superioridade do metoxiflurano relativamente ao paracetamol iv na rapidez do controlo algico da dor moderada. Não foram apresentados dados comparativos com o tramadol iv.

Penthrox (Metoxiflurano)

Necessidade de medicação complementar

- Nos doentes com dor moderada a utilização de medicação de recurso foi de 0% nos doentes do grupo do metoxiflurano e de 2,2% no grupo do *standard of care*, $p=ns$.
- Não foram apresentados resultados, nem apresentada evidência de impossibilidade de realização de uma comparação indireta apropriada, relativamente ao controlo algico comparativamente ao tramadol iv.
- Assim, não existe evidência de superioridade do metoxiflurano relativamente ao paracetamol iv na necessidade de medicação complementar da dor moderada. Não foram apresentados dados comparativos com o tramadol iv.

Taxa de eventos adversos

- Foram identificados 30 eventos adversos nos doentes tratados com metoxiflurano (25 relacionados com o tratamento e 7 nos doentes tratados com paracetamol (2 relacionados com o tratamento)).
- Não foram apresentados resultados adequados, nem apresentada evidência de impossibilidade de obtenção dos mesmos de forma indireta apropriada, relativamente ao controlo algico comparativamente ao tramadol iv.
- Assim, existe evidência de dano adicional do metoxiflurano relativamente ao paracetamol iv na taxa de eventos adversos. Não foram apresentados dados comparativos com o tramadol iv.

Taxa de eventos adversos graves

- Não ocorreram eventos adversos graves no estudo MEDITA.
- Não foram apresentados resultados adequados, nem apresentada evidência de impossibilidade de obtenção dos mesmos de forma indireta apropriada, relativamente ao controlo algico comparativamente ao tramadol iv.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do metoxiflurano relativamente ao paracetamol iv na taxa de eventos adversos graves. Não foram apresentados dados comparativos com o tramadol iv

Mortalidade

- Não ocorreram óbitos no estudo MEDITA.
- Não foram apresentados resultados, nem apresentada evidência de impossibilidade de realização de uma comparação indireta apropriada, relativamente ao controlo algico comparativamente ao tramadol iv.

Penthrox (Metoxiflurano)

- Assim, não existe evidência de dano adicional do metoxiflurano relativamente ao paracetamol iv na mortalidade por adversos graves. Não foram apresentados dados comparativos com o tramadol iv

Subpopulação 2 – Doentes com dor severa

Controlo algico

- No estudo MEDITA na população ITT com dor severa a variação da intensidade da dor avaliada pela escala VAS foi em média de – 13,82 no grupo do metoxiflurano e de – 8,28 no grupo *standard of care*, sendo a diferença de – 5,54 (IC 95% -10,49 a -0,59), o que aponta para superioridade estatística do metoxiflurano.
- Não foram apresentados resultados adequados, nem apresentada evidência de impossibilidade de realização de uma comparação indireta apropriada, relativamente ao controlo algico comparativamente ao fentanilo iv.
- Assim, existe evidência de superioridade estatística do metoxiflurano relativamente à morfina iv no controlo algico da dor severa. Não foram apresentados dados comparativos com o fentanilo iv.

Rapidez de controlo algico

- Para a dor severa a média de tempo até ao alívio da dor foi de 113,3 min, sendo de 10,7 min para o grupo do metoxiflurano e 16,1 min para o grupo do *standard of care*. Não foi apresentada a avaliação comparativa estatística.
- Não foram apresentados resultados adequados, nem apresentada evidência de impossibilidade de realização de uma comparação indireta apropriada, relativamente ao controlo algico comparativamente ao fentanilo iv.
- Assim, não existe evidência de superioridade do metoxiflurano relativamente à morfina iv na rapidez do controlo algico da dor severa. Não foram apresentados dados comparativos com o fentanilo iv.

Necessidade de medicação complementar

- Nos doentes com dor severa a utilização de medicação de recurso foi de 6,1% nos doentes do grupo do metoxiflurano e de 6,8% no grupo do *standard of care*, p=ns.
- Não foram apresentados resultados, nem apresentada evidência de impossibilidade de realização de uma comparação indireta apropriada, relativamente ao controlo algico comparativamente ao fentanilo iv.

Penthrox (Metoxiflurano)

- Assim, não existe evidência de superioridade do metoxiflurano relativamente à morfina iv na necessidade de medicação complementar da dor severa. Não foram apresentados dados comparativos com o fentanilo iv.

Taxa de eventos adversos

- Foram identificados 30 eventos adversos nos doentes tratados com metoxiflurano (25 relacionados com o tratamento) e 2 nos doentes tratados com morfina (1 relacionado com o tratamento).
- Não foram apresentados resultados adequados, nem apresentada evidência de impossibilidade de realização de uma comparação indireta apropriada, relativamente ao controlo álgico comparativamente ao fentanilo iv.
- Assim, existe evidência de dano adicional do metoxiflurano relativamente à morfina iv na taxa de eventos adversos. Não foram apresentados dados comparativos com o fentanilo iv.

Taxa de eventos adversos graves

- Não ocorreram eventos adversos graves no estudo MEDITA.
- Não foram apresentados resultados adequados, nem apresentada evidência de impossibilidade de realização de uma comparação indireta apropriada, relativamente ao controlo álgico comparativamente ao fentanilo iv.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do metoxiflurano relativamente à morfina iv na taxa de eventos adversos graves. Não foram apresentados dados comparativos com ao fentanilo iv

Mortalidade

- Não ocorreram óbitos no estudo MEDITA.
- Não foram apresentados resultados, nem apresentada evidência de impossibilidade de obtenção dos mesmos de forma indireta, relativamente ao controlo álgico comparativamente ao fentanilo iv.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do metoxiflurano relativamente à morfina iv na mortalidade por adversos graves. Não foram apresentados dados comparativos com o fentanilo iv.

7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida pela empresa apresenta uma qualidade baixa para todos os *outcomes*, na comparação direta do metoxiflurano com o paracetamol na dor moderada e com a morfina na dor severa, uma vez que o estudo apresentado foi um estudo aberto o que limita a interpretação dos *outcomes* avaliados, incluiu outros tratamentos no braço do *standard of care* e não foi dimensionado para retirar conclusões de superioridade relativamente aos comparadores selecionados.

A metodologia realizada pela empresa para a obtenção de dados que permitissem efetuar uma comparação indireta com os restantes comparadores, definidos na proposta inicial de avaliação, apresenta limitações substanciais, que impossibilitam que a conclusão de inexistência de dados seja considerada adequada.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de metoxiflurano na indicação “*Alívio de emergência da dor moderada a grave em doentes adultos conscientes em situações de trauma associado a dor*”.

Definiu-se para a avaliação existirem 2 subpopulações, consoante a intensidade da dor, a subpopulação de doentes com dor moderada e a subpopulação de doentes com dor severa.

Considerou-se que para a subpopulação de doentes com dor moderada os comparadores definidos seriam o paracetamol iv e o tramadol iv e para a subpopulação de doentes com dor severa os comparadores definidos seriam a morfina iv e o fentanilo iv.

A evidência submetida pela empresa considerada refere-se ao estudo MEDITA que foi um estudo de fase III B, multicêntrico, prospetivo, randomizado, aberto, de grupos paralelos, controlado, em adultos, conduzido para avaliar a eficácia do metoxiflurano no tratamento da dor traumática aguda, de intensidade moderada a severa, definida de acordo com a escala NRS, de forma comparativa com terapêuticas representativas do *standard of care* em Itália.

Para a subpopulação de doentes com dor de intensidade moderada o *standard of care* utilizado no estudo foi o paracetamol iv em 88% dos casos, sendo o estudo considerado adequado para a análise comparativa do metoxiflurano com o paracetamol iv.

Para a subpopulação de doentes com dor de intensidade severa o *standard of care* utilizado no estudo foi a morfina iv em 95% dos casos, sendo o estudo considerado adequado para a análise comparativa do metoxiflurano com a morfina iv.

Para a subpopulação de dor moderada, no estudo MEDITA, a variação da dor avaliada pela escala VAS, nos doentes com dor moderada foi de -15,12 no grupo do metoxiflurano e -9,15 no grupo do tratamento

Penthrox (Metoxiflurano)

standard, com uma diferença entre grupos de -5,97 (IC 95% -9,55 a -2,39), $p=0,001$. Foi atingida a superioridade estatística do metoxiflurano na população com dor moderada.

Contudo, que de acordo com a evidência científica publicada por Kelly AM (4) a variação da intensidade da dor pela escala VAS para ser considerada clinicamente significativa é de 14 mm. No estudo MEDITA a variação de 10 mm na intensidade da dor não foi atingida entre o grupo do metoxiflurano e o grupo do paracetamol iv, não sendo assim a diferença clinicamente significativa.

Na subpopulação com dor moderada o metoxiflurano não apresentou dados comparativos ou não foi superior ao paracetamol iv nos *outcomes* rapidez de controlo algico e necessidade de medicação complementar.

Para a subpopulação de dor severa, no estudo MEDITA na população ITT a variação da intensidade da dor avaliada pela escala VAS foi em média de -13,82 no grupo do metoxiflurano e de -8,28 no grupo *standard of care*, sendo a diferença de -5,54 (IC 95% -10,49 a -0,59), o que aponta para superioridade estatística do metoxiflurano.

Contudo, que de acordo com a evidência científica publicada por Kelly AM (4) a variação da intensidade da dor pela escala VAS para ser considerada clinicamente significativa é de 10 mm. No estudo MEDITA a variação de 10 mm na intensidade da dor não foi atingida entre o grupo do metoxiflurano e o grupo do paracetamol iv, não sendo assim a diferença clinicamente significativa.

Na subpopulação com dor severa o metoxiflurano não apresentou dados comparativos ou não foi superior à morfina iv nos *outcomes* rapidez de controlo algico e necessidade de medicação complementar.

Apesar do metoxiflurano terá apresentado uma taxa de eventos adversos superior ao paracetamol iv e morfina iv, os eventos não foram graves, não sendo dessa forma verificados problemas substanciais de segurança.

A comparação indireta submetida com base numa revisão da literatura entre metoxiflurano e os comparadores, tramadol IV e o fentanilo IV, possuía um relatório incompleto, sendo que evidência apresentada revelou limitações metodológicas significativas não sendo adequada para a avaliação comparativa, nomeadamente:

- Não previu a identificação de toda a evidência disponível para os comparadores definidos, limitando-se a efetuar uma pesquisa dos ensaios clínicos em que o tramadol seja comparado ao paracetamol e o fentanilo seja comparado à morfina. Este critério poderá não permitir a identificação de estudos que poderiam ter sido úteis para a definição de uma rede.
- Não foi apresentada nenhuma meta-análise em rede, comparação indireta que seria adequada para a comparação de 5 alternativas terapêuticas.
- Não existiu referência à impossibilidade de realização de uma meta-análise em rede.

9. Valor terapêutico acrescentado

Na avaliação farmacoterapêutica foi concluído que não existem dados que comprovem o valor terapêutico acrescentado do metoxiflurano face aos comparadores definidos, por a evidência submetida apresentar limitações metodológicas significativas.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Estudo MEDITA que foi um estudo de fase III B, multicêntrico, prospetivo, randomizado, aberto, de grupos paralelos, controlado, em adultos, conduzido para avaliar a eficácia do metoxiflurano no tratamento da dor traumática aguda, de intensidade moderada a severa, definida de acordo com a escala NRS, de forma comparativa com terapêuticas representativas do *standard of care* em Itália.
- No estudo MEDITA para a subpopulação de doentes com dor de intensidade moderada o *standard of care* utilizado no estudo foi o paracetamol iv em 88% dos casos. Para a subpopulação de doentes com dor de intensidade severa o *standard of care* utilizado no estudo foi a morfina iv em 95% dos casos.
- No estudo MEDITA, a variação da dor avaliada pela escala VAS nos doentes com dor moderada foi de -15,12 no grupo do metoxiflurano e -9,15 no grupo do tratamento standard, com uma diferença entre grupos de -5,97 (IC 95% -9,55 a -2,39), $p=0,001$. Foi atingida a superioridade estatística do metoxiflurano na população com dor moderada. Considera-se, contudo, que de acordo com a evidência científica publicada por Kelly AM (4) a variação da intensidade da dor pela escala VAS para ser considerada clinicamente significativa é de 14 mm. No estudo MEDITA a variação de 14 mm na intensidade da dor não foi atingida entre o grupo do metoxiflurano e o grupo do paracetamol iv, não sendo assim a diferença clinicamente significativa.
- O metoxiflurano não apresentou dados comparativos ou não foi superior ao paracetamol iv nos *outcomes* rapidez de controlo algico e necessidade de medicação complementar.
- No estudo MEDITA na população ITT a variação da intensidade da dor avaliada pela escala VAS foi em média de - 13,82 no grupo do metoxiflurano e de - 8,28 no grupo *standard of care*, sendo a diferença de - 5,54 (IC 95% -10,49 a -0,59), o que aponta para superioridade estatística do metoxiflurano. Considera-se, contudo, que de acordo com a evidência científica publicada por Kelly AM (4) a variação da intensidade da dor pela escala VAS para ser considerada clinicamente significativa é de 10 mm. No estudo MEDITA a variação de 10 mm na intensidade da dor não foi atingida entre o grupo do metoxiflurano e o grupo da morfina iv, não sendo assim a diferença clinicamente significativa.
- O metoxiflurano não apresentou dados comparativos ou não foi superior à morfina iv nos *outcomes* rapidez de controlo algico e necessidade de medicação complementar.

Penthrox (Metoxiflurano)

- No estudo MEDITA apesar do metoxiflurano terá apresentado uma taxa de eventos adversos superior ao paracetamol iv e morfina iv, os eventos não foram graves, não sendo dessa forma verificados problemas substanciais de segurança.
- Não foi submetida evidência da impossibilidade de realização de uma comparação indireta adequada com os restantes comparadores (tramadol iv para a dor moderada e fentanilo iv para a dor severa).
- em comparação com o paracetamol iv na subpopulação de doentes com dor moderada e em comparação com a morfina iv na subpopulação de doentes com dor severa.
- Na comparação indireta do metoxiflurano face os comparadores Tramadol e Fentanilo no alívio da dor traumática moderada e dor traumática grave, respetivamente, não foi submetido um relatório completo da revisão sistemática da literatura e da comparação efetuada.
- A evidência apresentada apresenta limitações metodológicas significativas, nomeadamente:
 - Não prevê a identificação de toda a evidência disponível para os comparadores definidos, limita-se a efetuar uma pesquisa dos ensaios clínicos em que o tramadol seja comparado ao paracetamol e o fentanilo seja comparado à morfina. Este critério poderá não permitir a identificação de estudos que possam ser uteis para a definição de uma rede.
 - Não é apresentada nenhuma meta-análise em rede, comparação indireta que será adequada para a comparação de 5 alternativas terapêuticas.
 - Não existe referência à impossibilidade de realização de uma meta-análise em rede.
 - A evidência submetida apresenta limitações metodológicas significativas, não sendo adequada para a avaliação comparativa do metoxiflurano.

10. Conclusões

Na avaliação farmacoterapêutica do metoxiflurano na indicação *“Alívio de emergência da dor moderada a grave em doentes adultos conscientes em situações de trauma associado a dor”*, conclui-se que dados submetidos não demonstram o valor terapêutico acrescentado do metoxiflurano face aos comparadores paracetamol iv e tramadol iv, no alívio da dor traumática moderada e da morfina iv e fentanilo iv no alívio da dor traumática grave, por a evidência submetida apresentar limitações metodológicas significativas.

11. Referências bibliográficas

1. *Clinical Study Report (CSR)* do estudo STOP.
2. *Clinical Study Report (CSR)* do estudo MEDITA.
3. Relatório de atribuição de valor terapêutico acrescentado submetido pela empresa a 2/8/2019.
4. Kelly AM. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J.* 2001 May;18(3):205-7.