

Table S1. Change in VAS pain intensity by injury type

Injury Type	Time point (min)	Estimated mean change from baseline (95% confidence interval)	
		Methoxyflurane	Standard analgesic treatment
Contusion	3	-7.90 (-11.53, 4.26)	-3.35 (-6.15, -0.55)
	5	-17.21 (-23.01, -11.40)	-10.53 (-14.28, -6.78)
	10	-24.59 (-31.10, -18.08)	-18.92 (-23.56, -14.28)
	15	-29.49 (-36.27, -22.70)	-24.16 (-29.67, -18.65)
	20	-33.26 (-40.41, -26.10)	-27.08 (-33.08, -21.08)
	25	-37.47 (-44.92, -30.03)	-30.74 (-36.94, -24.53)
	30	-39.58 (-47.27, -31.89)	-34.97 (-41.73, -28.22)
Dislocation	3	-4.28 (-9.02, -0.47)	-3.53 (-5.65, -1.41)
	5	-15.14 (-19.93, -10.35)	-8.34 (-11.54, -5.14)
	10	-25.34 (-31.07, -19.62)	-14.28 (-18.40, -10.16)
	15	-31.28 (-38.11, -24.44)	-22.88 (-28.96, -16.79)
	20	-35.36 (-42.77, -27.94)	-25.78 (-31.66, -19.90)
	25	-37.50 (-45.64, -29.36)	-29.91 (-36.77, -23.04)
	30	-42.29 (-50.64, -33.93)	-34.16 (-41.52, -26.80)
Fracture	3	-6.22 (-8.95, -3.49)	-1.43 (-3.60, -0.74)
	5	-13.70 (-17.66, -9.75)	-6.06 (-9.00, -3.03)
	10	-21.47 (-26.36, -16.58)	-14.20 (-18.01, -10.39)
	15	-27.05 (-32.04, -22.05)	-21.84 (-26.32, -17.37)
	20	-31.08 (-36.33, -25.83)	-25.51 (-30.33, -20.69)
	25	-36.08 (-41.42, -30.74)	-31.75 (-36.83, -26.67)
	30	-40.89 (-46.29, -35.48)	-35.73 (-41.06, -30.40)

VAS: visual analogue scale.

Supplementary Table 2. List of Ethics committees

Center	Principal Investigator	Ethics committee	Notes
1	Ruggiano	COMITATO ETICO REGIONE TOSCANA - AREA VASTA CENTRO	"Master"
2	Bartoli	COMITATO ETICO CATANIA 1	
3	Carpinteri	COMITATO ETICO CATANIA 1	
4	Fabbri	COMITATO ETICO IRST IRCCS E AVR	
5	Bermano	COMITATO ETICO REGIONALE DELLA LIGURIA	
8	Chiesa	COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DELLA PROVINCIA DI PADOVA	
9	Mura	COMITATO ETICO ATS SARDEGNA	Center retired
10	Oppes	Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari	
11	Masciari	COMITATO ETICO REGIONE CALABRIA SEZ. AREA CENTRO	
12	Torti	COMITATO ETICO INTERAZIENDALE AOU CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO - AO ORDINE MAURIZIANO DI TORINO - ASL CITTÀ DI TORINO	
13	Iorno	COMITATO ETICO MILANO AREA 2	
14	Voza	COMITATO ETICO INDIPENDENTE IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS	
15	Serra	COMITATO ETICO DELLA ROMAGNA	
16	Gangitano	COMITATO ETICO DELLA ROMAGNA	
17	Francesconi	COMITATO ETICO DELLA ROMAGNA	
18	Paolini	COMITATO ETICO AREA VASTA CENTRO	