

Metodevarese

1. Status og oppsummering

RefluxStop™ til behandling av gastroøsofageal refluksykdom

1.1 Oppsummering

Metoden omhandler behandling av gastroøsofageal refluksykdom (GERD) ved hjelp av RefluxStop™; en ikke-aktiv silikonering som implanteres via laparoskopisk inngrep i øvre del av magesekk. Utstyret fungerer som en mekanisk hindring for utvikling av mellomgulvsbrokk. RefluxStop™ er CE-merket og virker å være tatt i bruk i deler av Europa, inkludert i ved Akershus sykehus i Norge. Etersom metoden er ny, foreligger det lite dokumentasjon i form av systematiske oversikter og pågående studier. Det finnes noen kliniske primærstudier, men ingen RCT-er.

Populasjon: personer med gastroøsofageal refluksykdom (GERD)	Komparator: fundoplikasjon, standard behandling, ingen behandling
Intervensjon: RefluxStop™	Utfall: livskvalitet (GERD-HRQL), bruk av PPI, pH-måling, sikkerhet

Forslag til fageksperter: gastroenterologer,

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord	
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Mage- og tarmsykdommer <i>Velg eventuelt underområde</i>	<input type="checkbox"/> Tilhørende diagnostikk	<input type="checkbox"/> Medisinsk stråling
		<input type="checkbox"/> Genterapi	<input type="checkbox"/> Vaksine
			<input type="checkbox"/> Kunstig intelligens
1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk	
<input type="checkbox"/> Markedsføringstillatelse <input type="checkbox"/> FDA godkjenning <input checked="" type="checkbox"/> CE-merking Kommentar:	<input checked="" type="checkbox"/> Specialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet	<input type="checkbox"/> Under utvikling <input type="checkbox"/> Under innføring <input type="checkbox"/> Revurdering Kommentar:	<input checked="" type="checkbox"/> Brukes i Norge <input checked="" type="checkbox"/> Brukes i EU/EØS <input type="checkbox"/> Ny/endret indikasjon <input type="checkbox"/> Ny/endret metode

1.8 Bestillingsanbefaling

1: <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input type="checkbox"/> Effekt <input type="checkbox"/> Helseøkonomi <input type="checkbox"/> Etikk <input type="checkbox"/> Sikkerhet <input type="checkbox"/> Organisasjon <input type="checkbox"/> Jus	3: <input type="checkbox"/> Metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, med forenklet metodisk tilnærming A: <input type="checkbox"/> Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: <input type="checkbox"/> Effekt og sikkerhet C: <input type="checkbox"/> Helseøkonomi D: <input type="checkbox"/> Kartleggingsoversikt
2: <input checked="" type="checkbox"/> Metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon fra produsent/leverandør	

Kommentar: Det virker mest hensiktsmessig å gjennomføre en metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon fra produsent eller leverandør, da metoden omhandler bruk av et enkeltutstyr fra én produsent. Det gjøres oppmerksom på at det meste av dokumentasjon vil være i form av ikke-RCT-er.

2. Punktoppsummering

RefluxStop™ til behandling av gastroøsofageal reflukssykdom

2.1 Om metoden

- Metoden omhandler behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GERD) ved hjelp av RefluxStop™.
- RefluxStop™ er et ikke-aktivt implantat av silikon som sys inn i øvre del av magesekk og fungerer som en mekanisk hindring for mellomgulvsbrokk.
- Inngrepet utføres laparoskopisk, under generell anestesi og tar ca. 1-2 timer. Pasienter kan dra hjem samme dag.
- RefluxStop™ er utviklet i Europa og fikk CE-merking i 2018.
- Nytte: behandler GERD, samtidig som pasienter beholder evne til å rape og kaste opp, og påvirker ikke passasjen for mat eller svelgefunksjon.
- Risiko: blødning, skade på indre organer, og tilbakevendende hiatushernie/mellomgulvsbrokk.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

Metodevurderinger og oppsummert forskning

- Metodevurdering fra Østerrike (2022), som blant annet omhandler RefluxStop™
 - Har kun inkludert én enkeltarm-studie
- Pågående *Interventional Procedures Guidance* ved NICE i Storbritannia. Estimert ferdig i 2025.

Primærstudier

- Produsent oppgir seks publikasjoner fra tre studier
 - Én retrospektiv kohortstudie og to enkeltarmede intervensjonsstudier.
 - Små pasientgrupper (n=20-50)
 - Oppfølgingstid fra 3 måneder til 4 år.
- Pågående observasjonsstudie (*post-market*)
 - Estimert ferdigstilt 31.12.2029
 - Akershus sykehus er inkludert som studiested.

2.3 Om helseøkonomi

- Basert på tidligere analyser som var gjennomført ut fra britisk og svensk helsetjenesteperspektiv koster RefluxStop™ mellom NOK 68 000 og 96 000 per utstyr. I tillegg kommer kostnader knyttet til kirurgi og oppfølging, som ville også være en del av andre typer kirurgiske inngrep for refluks.
- Tidligere kostnadseffektivitetsanalyser fra Storbritannia og Sverige viser at laparoskopisk implantasjon av RefluxStop™ kan være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med både medisinsk behandling og andre typer kirurgiske intervensjoner.
- Det er usikkert hvor mange pasienter med reflukssykdom ville være relevant for kirurgisk behandling med RefluxStop™. Basert på antall gjennomførte refluksoperasjoner vil et estimat på ca. 600 pasienter årlig muligens være relevant.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Metoden er ny og ikke tidligere vurdert gjennom Nye metoder-systemet.
- Dersom det ønskes en nasjonal vurdering av metoden, virker det mest hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon fra produsent eller leverandør, da metoden omhandler bruk av et enkeltutstyr med én produsent.
- Det foreligger lite dokumentasjon i form av systematiske oversikter og andre metodevurderinger.
- Det finnes noen kliniske primærstudier, men ingen RCT-er.

3. Beskrivelse av metoden

RefluxStop™ til behandling av gastroøsofageal refluks sykdom

Generisk navn Inaktivt implantat for behandling av gastroøsofageal refluks sykdom

Produktnavn RefluxStop™

Produsenter Implantica AG (Lichtenstein)

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

Metoden omhandler behandling av gastroøsofageal refluks sykdom (GERD) ved hjelp av RefluxStop™.

RefluxStop™ er et inert terning-liknende implantat av silikon (ca. 2 x 2 cm, ca. 9 gram) (*Figur 1*) som festes til øvre del av magesekk (fundus) [1, 2]. Implanteringen skjer ved hjelp av et laparoskopisk inngrep (fundoplikasjon kalt Forsell-prosedyre) der utstyret sys fast til og invagineres i fundus, som deretter sys fast i spiserøret, hvilket gir en rekonstruksjon av His'-vinkel (*Figur 2*) [1, 2]. Hensikten til RefluxStop™ er å fungere som en mekanisk hindring, en slags dørstopper, for å forhindre at nedre del av spiserøret med lukkemuskel (*lower esophageal sphincter; LES*) glir opp gjennom mellomgulvet til thorax (hiatushernie/mellomgulvsbrokk) og forårsake refluks.

Inngrepet utføres under generell anestesi og tar ca. 1-2 timer [1, 3, 4]. Pasienter kan sendes hjem samme dag, og har kort rekonvalesensperiode [3, 4].

Utstyret fikk CE-merking i 2018 [2] og virker å være tatt i bruk i Europa, inkludert i Storbritannia [4, 5]. Det virker som om utstyret også er i bruk i Norge ved Akershus sykehus (Ahus), deriblant gjennom en *post-market* studie (observasjonsstudie) i regi av produsent Implantica (se 4.2) [6, 7].

Potensiell nytte

Ifølge produsent har RefluxStop™-metoden flere fordeler sammenliknet med andre kirurgiske fundoplikasjoner, som blant annet kort rekonvalesenstid (ca. 1 uke), kan gjenoppta normalt kosthold dagen etter inngrepet, beholder evne til å rape og kaste opp, og påvirker ikke passasjen for mat eller svelgefunksjon [1, 2].

Sikkerhetsaspekter og risikoforhold

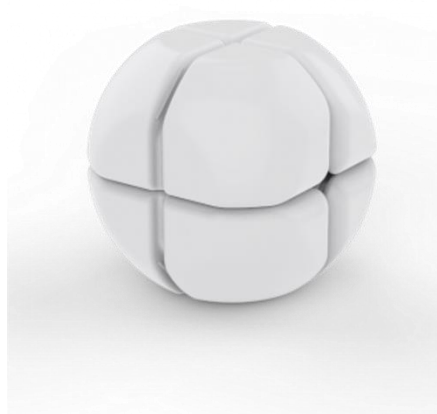
Det vil alltid være en viss risiko knyttet til kirurgiske inngrep. Ifølge en informasjonsside for RefluxStop™ i Storbritannia, har metoden risiko for blødning, skade på indre organer, og tilbakevendende hiatushernie/mellomgulvsbrokk [4]. I tillegg kommer generell risiko ved laparoskopiske inngrep og implantering av medisinsk utstyr, som f.eks. infeksjon.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

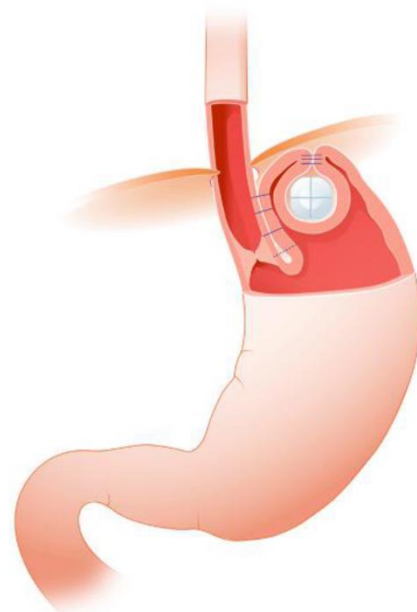
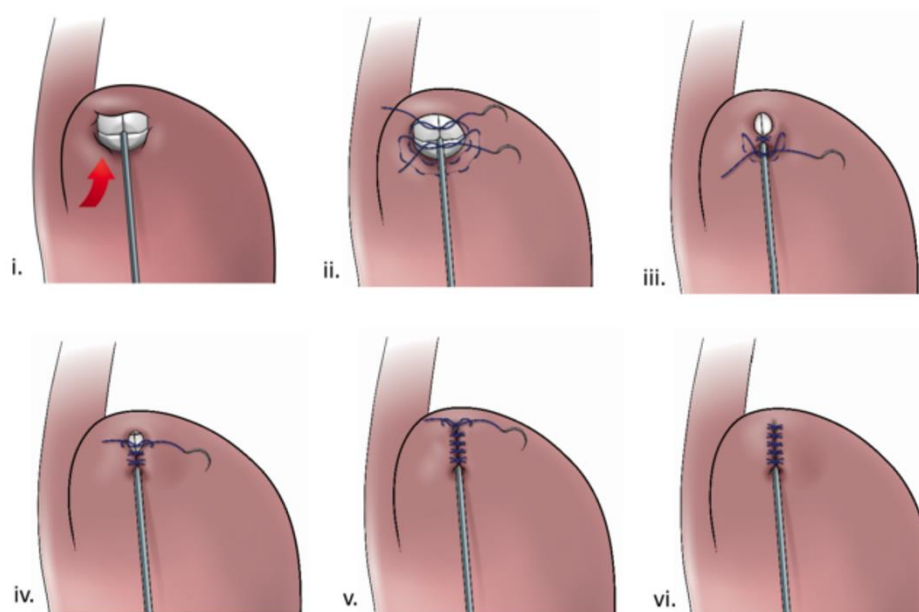
GERD oppstår når magesyre og annet innhold i magesekk plagsomt ofte kommer opp i spiserøret og forårsaker halsbrann og brystbrann med sure oppstøt [8, 9]. Det finnes flere årsaker til GERD: 1) dårlig lukkefunksjon i LES, f.eks. som følge av svekket muskel eller hiatushernie (mellomgulvsbrokk), 2) økt syresekresjon i magesekk, og 3) økt trykk i bukhule, f.eks. som følge av overvekt eller graviditet i siste trimester [8, 9]. I langvarige og alvorlige tilfeller kan refluks av magesyre føre til sårdannelse i nedre deler av spiserør og gi smerte og svelgevansker [9]. Andre komplikasjoner kan være emaljeskader på tenner og luftveisproblemer som astma og lungebetennelse, ved inhalerte mikropartikler fra mageinnhold [9]. Vedvarende betennelse i spiserøret kan føre til celleforandringer (Barretts øsofagus), som kan øke risiko for kreft i spiserør. Det er flere faktorer som kan øke risiko for GERD, inkludert røyking, fet mat, kaffe, sitrus, og enkelte legemidler (som f.eks. kalsiumkanalhemmere) [10].

GERD er en vanlig tilstand som kan ramme 10-30 % av befolkningen i den vestlige verden. I Norge er det anslått at minst 10 % er så plaget i perioder at de har behov for behandling [8]. Det antas at de fleste vil oppleve lindring ved hjelp av medikamentell

	<p>syrenøytraliserende behandling, og kun et fåtall er aktuelle for kirurgisk behandling. I 2003 ble det gjennomført 583 refluksoperasjoner i Norge [11], og man kan anta at dette antallet vil være et estimat for pasientgrunnlaget for behandling med RefluxStop™.</p>
Dagens behandling	<p>Mange pasienter vil oppleve lindring av GERD ved livsstilsendringer og/eller medikamentell behandling med f.eks. H₂-antagonister (f.eks. famotidin) og protonpumpehemmere (PPI; f.eks. omeprazol, esomeprazol) [8]. Kirurgisk fundoplikasjoner kan være aktuelt for noen pasienter, der fundus sys rundt hele eller deler av nedre del av spiserør som en krage for å forsterke lukkemuskel (Nissen fundoplikasjon) [12]. Det finnes også andre kirurgiske prosedyrer som benytter medisinsk utstyr for behandling av reflukssykdom, inkludert Magnetic Sphincter Augmentation, med LINX Reflux Management System, der små magnetiske kuler koblet sammen med titantråd fungerer som en magnetisk lukkemuskel [13]. Det er imidlertid uklart for oss om denne metoden er i utstrakt bruk i Norge.</p>
Helseøkonomi	<p>Det foreligger flere tidligere kostandseffektivitetsanalyser. Samme modell har vært brukt til å vurdere kostnadseffektiviteten både i Sverige [14] og Storbritannia [15]. Denne kostnadseffektivitetsanalysen bygger på en Markov-modell som sammenlignet RefluxStop™ både med legemiddelterapi (PPI) og Nissen fundoplikasjon kirurgisk prosedyre. I svensk setting viste resultatene at behandling med RefluxStop™ var både mer nyttig og mer kostbar enn de to alternativene, med en ICER (<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) på SEK 48 152 per vunnet QALY for RefluxStop™ sammenlignet med legemiddelbehandling, og SEK 62 966 per vunnet QALY når sammenlignet med Nissen fundoplikasjoner [14]. I analysen ble det brukt enhetspris på SEK 59 000 per stykk RefluxStop™ utstyr, og kostand på ca. SEK 96 000 for kirurgiske prosedyrer [14].</p> <p>I den britiske analysen var RefluxStop™ også sammenlignet med PPI-basert behandling og Nissen fundoplikasjon [15]. I tillegg kom en sammenligning mot Magnetic Sphincter Augmentation-prosedyre som brukte Linx System™ [15]. Her var resultatene for ICER forholdsvis: GBP 4,156 (ca. NOK 58 000); GBP 6,517 (ca. NOK 91 000) og GBP 249 (ca. NOK 3 500) per QALY vunnet [15].</p>



Figur 1: RefluxStop™ utstyr [1]



Figur 2: Implantering av RefluxStop™ [1, 2]

4. Dokumentasjonsgrunnlag

RefluxStop™ til behandling av gastroøsofageal refluks sykdom

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Implantica oppgir på sine nettsider seks publikasjoner basert på tre (?) ulike kliniske studier hvor RefluxStop™ er benyttet som behandling av GERD [16-21]. Ingen av studiene er randomiserte kontrollerte studier (RCT); én er en retrospektiv kohortstudie [18-20], mens de to andre er ikke-kontrollerte intervensjonsstudier [16, 17, 21]. Studien har blitt gjennomført i Ungarn og Serbia [16, 21], Storbritannia og Østerrike [17], og Sveits [18-20], og presenterer data på effekt og sikkerhet etter oppfølging på 3 måneder [17, 18], 6 måneder [19], 1 år [16, 20], og 4 år [21]. Alle studiene er publisert mellom 2020 og 2024, og har inkludert 20-50 pasienter hver. I artikkelen til Bjelović *et al* (2020) oppgis det at RefluxStop™ fikk CE-merking basert på data etter 6 måneders oppfølging [16].

Vi har kun identifisert én pågående studie, hvor Ahus inngår som ett av fire studieland, i tillegg til Italia, Sveits og Tyskland [7]. Studien er estimert ferdigstilt ved utgangen av 2029 [7]. Vi har ikke identifisert noen ferdigstilte eller pågående RCT-er.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥18 år, GERD >6 mnd, n=2500	RefluxStop™	Ingen	Insidens uønskede hendelser, GERD-HRQL	NCT05870163	Estimert ferdig: 31.12.2029 Status: <i>Recruiting</i>

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen nasjonale eller lokale (mini-) metodevurderinger som omhandler bruk av RefluxStop™ eller liknende metode for behandling av GERD.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi har identifisert en pågående vurdering (<i>Interventional Procedures Guidance</i>) ved NICE i Storbritannia som omhandler laparoskopisk innsetting av et inaktivt implantat for behandling av GERD [22]. RefluxStop™ nevnes ikke på selve nettsiden, men er nevnt i <i>Interventional procedure consultation – overview</i> [22]. Arbeidet er estimert ferdigstilt i april 2025 [22]. Østerrike gjennomførte i 2022 en metodevurdering av ulikt utstyr for laparoskopisk kirurgi for behandling av GERD, og RefluxStop™ inngikk som ett av utstyrene som ble undersøkt [23]. Med hensyn på RefluxStop™ ble det inkludert én enkeltarm-studie, og det ble vurdert dithen at det var utilstrekkelig evidens for å gi noen anbefaling om eventuell innføring av metoden [23].
Metodevarsel	Vi har ikke identifisert noen nasjonale eller internasjonale metodevarsler som omhandler RefluxStop™ til behandling av GERD.

5. Referanser

1. Implantica AG, *RefluxStop™ hinders acid reflux without compressing the food passageway*. 2019, Implantica AG: Sveits.
2. Implantica AG. *RefluxStop™ – professionals information*. [Nettside] 2024 [cited 11.11.2024 11.11.2024]; Available from: <https://www.implantica.com/im-refluxstop/professionals/gastrointestinal/>.
3. Top Doctors UK, *All about RefluxStop™ - Online interview*. 2023, YouTube.
4. RefluxUK. *RefluxStop™*. [Nettside] 2024 [cited 13.11.2024 13.11.2024]; Available from: <https://refluxuk.com/treatments/refluxstop>.
5. Sky News, *Heartburn: 'Revolutionary' surgical procedure cures condition with a device*. YouTube: Storbritannia.
6. IT-Halsa.se. *Implanticas RefluxStop-procedur nu tillgjenglig i Norge*. [Nettside] 2024 31.01.2024 [cited 13.11.2024 13.11.2024]; Available from: <https://it-halsa.se/implanticas-refluxstop-procedur/>.
7. clinicaltrials.gov. *Post-Market Registry for the Evaluation of RefluxStop in GERD Treatment*. [Studieregistrering] 2024 26.06.2024 [cited 13.11.2024 13.11.2024]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05870163?term=refluxstop&rank=2>.
8. Norsk legemiddelhåndbok. *T12.1.1 Gastroesofageal reflukssykdom*. [Nettside] 2024 27.02.2024 [cited 13.11.2024 13.11.2024]; Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T12.1.1/Gastro%C3%B8sofageal_reflukssykdom.
9. Aabakken, L. *Reflukssykdom*. [Nettside] 2022 30.06.2022 [cited 13.11.2024 13.11.2024]; Available from: <https://sml.sn.no/reflukssykdom>.
10. Zuckerman, M.J. and A.F. Carrion, *Gastro-oesophageal reflux disease*. 2024, BMJ Best Practice: Storbritannia.
11. Trondsen, E., I.J. Bakken, and F.E. Skjeldestad, *Antirefluksoperasjoner i Norge* Tidsskr Nor Laegeforen, 2005. **15**(125).
12. Helse Bergen. *Gastroesofageal refluks, operasjon*. [Nettside] [cited 13.11.2024 13.11.2024]; Available from: <https://www.helse-bergen.no/behandlinger/gastroesofageal-refluks-operasjon/>.
13. Louie, B.E., N. Prakash, and S.R. DeMeester. *Magnetic sphincter augmentation (MSA)*. [Nettside] 2024 [cited 21.11.2024 21.11.2024]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/magnetic-sphincter-augmentation-msa#H3362923400>.
14. Harper, S., et al., *A cost-effectiveness analysis of RefluxStop against relevant therapeutic alternatives for chronic gastroesophageal reflux disease in Sweden*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2024: p. 1-13.
15. Harper, S., et al., *Budget Impact of RefluxStop™ as a Treatment for Patients with Refractory Gastro-oesophageal Reflux Disease in the United Kingdom*. J Health Econ Outcomes Res, 2024. **11**(1): p. 1-7.
16. Bjelović, M., et al., *Non-active implantable device treating acid reflux with a new dynamic treatment approach: 1-year results : RefluxStop™ device; a new method in acid reflux surgery obtaining CE mark*. BMC Surg, 2020. **20**(1): p. 159.
17. Feka, J., et al., *Multicentric short term and safety study of ineffective esophageal motility patients treated with RefluxStop device*. Sci Rep, 2024. **14**(1): p. 15425.
18. Fringeli, Y., et al., *Exploring the feasibility and safety of laparoscopic anti-reflux surgery with the new RefluxStop™ device: a retrospective cohort study of 40 patients*. Swiss Med Wkly, 2024. **154**: p. 3365.
19. Fringeli, Y., et al., *Laparoscopic Large Hiatal Hernia Repair With RefluxStop: Outcomes of Six Months Follow-up in Thirty Patients*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2024. **34**(2): p. 143-149.
20. Fringeli, Y., et al., *Short-term results of laparoscopic anti-reflux surgery with the RefluxStop device in patients with gastro-oesophageal reflux disease and ineffective esophageal motility*. Langenbecks Arch Surg, 2024. **409**(1): p. 78.
21. Harsányi, L., et al., *Treating acid reflux without compressing the food passageway: 4-year safety and clinical outcomes with the RefluxStop device in a prospective multicenter study*. Surg Endosc, 2024. **38**(10): p. 6060-6069.
22. NICE. *Laparoscopic insertion of an inactive implant for gastro-oesophageal reflux disease*. [Pågående IPG] 2024 [cited 14.11.2024 14.11.2024].
23. Strohmaier, C. and J. Erdös, *Lower Esophageal Sphincter Devices for Laparoscopic Surgery in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*. 2022, Austrian Institute for Health Technology Assessment: Østerrike.