

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_068
Handelsnavn (virkestoff)	Sildenafil
Virkningsmekanisme	Hemmer enzymet fosfodiesterase 5 (PDE5-hemmer)
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder et kjent virkestoff. Legemidlet/virkestoffet har hatt markedsføringstillatelse (MT) i Europa siden 1998, patentet har utløpt og det finnes generika. Virkestoffet har MT for erektil dysfunksjon og pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) WHO-klasse II og III. Det foreligger ikke MT for den anmodede bruken og forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon (off-label).
Foreslått bruksområde	Behandling av Raynauds fenomen og digitale sår ved systemisk sklerose.
Forventet dosering	Det foreligger ingen MT-godkjent dosering. Anbefalt dosering i Nasjonal veileder for revmatologi for behandling av Raynauds fenomen og digitale sår er sildenafil 20mg x 1-3 daglig (1).
Forslag	Forslag om nasjonal metodevurdering
Innsendt av	Medisinske fageksperter fra OUS, Sørlandet sykehus, Helse Førde, St.Olav.
Bakgrunn	Systemisk sklerose er en autoimmun sykdom som angriper kroppens bindevev og små blodårer. Det er to hovedgrupper av sykdommen; begrenset form og diffus form, der den diffuse formen har større utbredelse av hudforandringer og anses som mer alvorlig (2). Raynauds fenomen (RP, også kjent som likfingre) skjer når små blodårer trekker seg sammen og klemmer av for blodtilstrømning. Dette gjør at fingre, tær eller andre kroppsdeler plutselig blir hvite/blå, følelsesløse og kalde. Temperaturrendringer er vanligvis det som utløser fenomenet (3). Når Raynauds fenomen oppstår som følge av en annen sykdom, som systemisk sklerose, kalles det sekundært Raynauds fenomen. Raynauds fenomen oppstår hos nesten alle som har systemisk sklerose og kan ofte være et av de første symptomene (4). Raynauds fenomen kan videre utvikle seg til digitale sår (også kalt iskemiske sår og digitale ulcer). Når blodtilstrømningen er redusert over tid kan det gi nekrotiske sår, typisk på de mest distale deler av ekstremitetene (fingre/tær), men også på andre steder av kroppen (5). Kritisk iskemi er en alvorlig komplikasjon til alvorlig nedsatt blodforsyning. I motsetning til Raynauds fenomen, går ikke fargeforandringene over. Tilstanden krever rask innleggelse og behandling på sykehus (6). Ved både Raynauds fenomen og digitale sår etterstrebes optimalisert vasodilatasjon. Nasjonal veileder for revmatologi og de internasjonale EULAR-retningslinjene oppgir følgende legemidler til dette formålet: ▪ Raynauds fenomen: ▪ Kalsiumblokker: ○ Nifedepin depotpreparat 20-120 mg/d (bør vurderes som førstevalg) (EULAR A*) ○ Amlodipin 5-10 mg/d

	○ Ev. annen kalsiumblokker hvis intoleranse ▪ Fosfodiesterase 5 (PDE5)-hemmer ○ Sildenafil 20 mg x 1-3 (EULAR A*) ▪ Prostanoider ○ Iloprost i.v. (EULAR A*). Vurderes ved alvorlig Raynauds fenomen, med utilstrekkelig effekt av p.o. kalsiumblokker og PDE5-hemmer. ▪ Selektiv reopptakshemmer av serotonin (SSRI) ○ Fluoksetin 20-60 mg/d (EULAR C*). Kan vurderes. ▪ Topikal vasodilatasjon med nitroglycerin ○ Rectogesic 2% salve (GRADE D*) ▪ Digitale sår: ▪ Prostasyklin-analog ○ Iloprost i.v. infusjon. (EULAR A*). 10 timer daglig i 3 dager eller 6 timer daglig i 5 dager, doseres etter vekt (se Felleskatalogen for dosering og infusjonshastighet). Kan adm døgntkontinuerlig ved kritisk sirkulasjonssvikt. Vurdere reinfusjon hver 6-12 uke. ▪ Kalsiumblokkere: tilsvarende som Raynauds fenomen ▪ Fosfodiesterase 5 (PDE5)-hemmer ○ Sildenafil 20 mg x 3 (EULAR A*). I tillegg viser en mindre RCT mulig beskyttelse mot nye sår ved bruk av Tadalafil. ▪ Endotelinreseptorantagonist (ERA) ○ Kun bosentan er godkjent. Bosentan 62,5 mg x 2 i 4 uker, økes så til vedlikeholdsdose på 125 mg x 2 (EULAR A*). ▪ Statin ○ Simvastatin 10-20 mg x 1 (GRADE D*) *Evidensgrad fra EULAR-retningslinjer (fra høy (A) til lav (D)) Forslagsstiller viser til de internasjonale EULAR-retningslinjene, evidensgrad A, med tilhørende publikasjoner som evidens for anmodet bruk.
Begrunnelse i forslag	Behandling med sildenafil til Raynauds fenomen og digitale sår ved systemisk sklerose anbefales i både Nasjonal veileder for revmatologi og de internasjonale EULAR-retningslinjene. Virkestoffet har ikke MT for dette bruksområdet. Forslagsstillere ønsker nasjonal og likeverdig behandling av pasienter med systemisk sklerose i Norge.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Raynauds fenomen, med mulig videre utvikling til digitale sår er en alvorlig komplikasjon og følgeplage ved systemisk sklerose. Utvikling til nekrotiske sår og alvorlig nedsatt blodforsyning kan gi grunnlag for amputasjon. Digitale sår krever rask innleggelse og behandling på sykehus (6). Behandling med sildenafil til Raynauds fenomen og digitale sår ved systemisk sklerose er utenfor godkjent indikasjon. Det er imidlertid gjort mange studier og utført flere meta-analyser av bruksområdet. DMP har gjennomført et systematisk søk etter publikasjoner på det anmodede bruksområdet. Søket identifiserte mange relevante publikasjoner, og noen av de større metaanalysene/RCT'ene er referert i kildelisten nederst (7-11). Det foreligger blant annet en meta-analyse fra 2013 som undersøkte klasseeffekten av PDE5-hemmere (inkl. sildenafil, tadalafil og vardenafil) på Raynauds fenomen ved systemisk sklerose. Analysen inkluderte 6 RCT'er, alle blindede og placebokontrollerte,

	med totalt 224 pasienter og resultatene viste en statistisk signifikant effekt av PDE5-hemmer vs. placebo, med en nedgang i gjennomsnittelig Raynaud's Condition skår (RCS) på -0.46 ($p=0.002$), nedgang i antall daglige frekvenser av iskemiske angrep på -0,49 ($p<0.0001$) og redusert varighet av angrep -14,62 min ($p<0.0001$) (Roustit et al. 2013, 11). Sildenafil fikk MT første gang i 1998. Siden har det tilkommet flere andre PDE5-hemmere, herunder tadalafil, vardenafil og avanafil. Patentet er utløpt for sildenafil og tadalafil, og det finnes flere generika på markedet i Norge. Finansieringsansvaret for sildenafil og tadalafil er delt, hvorav behandling av PAH-indikasjonen ligger hos sykehusene (H-resept). Styrken av sildenafil og tadalafil som er undersøkt i de overnevnte metaanalysene/RCT'ene, samt som beskrives i EULAR-retningslinjene og i Nasjonal veileder for revmatologi er 20 mg og har H-reseptstatus (f.eks. Grandipam 20mg og Talmanco 20mg). Kostnaden for ett års behandling med sildenafil, med styrke 20 mg og med H-reseptstatus, er i området NOK 9 164 - 27 493 (maks AUP uten mva.) avhengig av hvorvidt man behandler Raynauds fenomen (20 mg x 1-3 daglig) eller digitale sår (20 mg x 3 daglig). Kostnaden er noe dyrere for tadalafil med styrke 20 mg og med H-reseptstatus. DMP har ikke beregnet årskostnaden for de andre PDE5-hemmerene.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og vurderer at en metodevurdering i liten grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Kilde:

- 1) Metodebok/Nasjonal veileder for revmatologi. [Metodebok](#)
- 2) Systemisk Sklerose, SUS. [Systemisk sklerose - Helse Stavanger HF](#)
- 3) Raynauds fenomen, HelseNorge. [Raynauds fenomen - Helsenorge](#)
- 4) Systemisk sklerose, HelseNorge. [Systemisk sklerose - Helsenorge](#)
- 5) Iskemiske sår ved systemisk sklerose, Tidsskriftet. [Iskemiske sår ved systemisk bindevevssykdom | Tidsskrift for Den norske legeforening](#)
- 6) Sklerodermi, Store medisinske leksikon. [sklerodermi – Store medisinske leksikon](#)
- 7) Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis, Arthritis Care Res. [Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis - PubMed](#)
- 8) Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis, Clinical Rheumatology. [Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis - PubMed](#)
- 9) Use of vasoactive/vasodilating drugs for systemic sclerosis (SSc)-related digital ulcers (DUs) in expert tertiary centres: results from the analysis of the observational real-life DeSSciper study, Clinical Rheumatology. [Use of vasoactive/vasodilating drugs for systemic sclerosis \(SSc\)-related digital ulcers \(DUs\) in expert tertiary centres: results from the analysis of the observational real-life DeSSciper study - PubMed](#)
- 10) Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study, Annals of the Rheumatic Disease. [Efficacy of](#)

[sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study - ScienceDirect](#)

- 11) Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials, Annals of the Rheumatic Disease. [Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials - ScienceDirect](#)

Versjonslogg*

Dato	Hva
04.11.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.