



Santen Oy

Att.: Peter Sidwall, Senior Manager, Business Operations (Nordics)

31. marts 2023  
Sagsnr. 2022122537

Reference usk  
T +45 44 88 93 50  
E usk@dkma.dk

## **Ikervis får ikke generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud**

### **Afgørelse**

Ikervis, øjendråber, emulsion med indhold af ciclosporin i styrken 1 mg/ml får *ikke* generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud.

### **Sagsfremstilling**

I har den 16. december 2022 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Ikervis, øjendråber, emulsion med indhold af ciclosporin i styrken 1 mg/ml (herefter Ikervis).

#### Godkendt indikation

Ikervis er godkendt til behandling af alvorlig keratitis hos voksne patienter med øjentørhed, som ikke er blevet bedre på trods af behandling med kunstige tårer.<sup>1</sup>

#### Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Ikervis fik markedsføringstilladelse den 19. marts 2015 og er aktuelt markedsført i Danmark. Ikervis er placeret i udleveringsgruppe NBS (oftalmologi).

#### Anbefalet dosis og anvendelse

Den anbefalede dosis er én dråbe daglig i det/de syge øjne ved sengetid.

Respons på behandlingen skal vurderes igen mindst hver 6. måned.<sup>1</sup>

#### Hornhindebetændelse (keratitis) og tørre øjne (keratoconjunctivitis sicca)

Keratitis er betændelse i øjets hornhinde og opstår oftest, når øjets overflade er skadet eller irriteret. Symptomer på betændelse i øjet er ofte beskrevet som rødme, kløe, tåreflåd og pus. Keratitis er hyppigt forårsaget af allergi, infektion med virus eller infektion med bakterier, men kan også være forårsaget af svær grad af tørre øjne.<sup>2,3</sup>

Tørre øjne er en multifaktoriel sygdom i den okulære overflade, som opstår på grund af tab af tårefilmens homeostase. Det resulterer ofte i symptomer og synsforstyrrelser på grund af underliggende ustabilitet i tårefilmen, betændelse i øjets overflade og skader, samt neurosensoriske abnormiteter.<sup>4</sup> Tørre øjne kan skyldes brug af kontaktlinser, meibomsk kirtel dysfunktion, Sjögrens syndrom, arthritis, vitamin-A mangel, omega-3-fedtsyremangel og visse lægemidler, såsom antihistaminer, blodtryksmedicin, hormonbehandling og antidepressiva. Meibomsk kirtel dysfunktion (MGD) er en af de mest almindelige årsager til tørre øjne, hvor produktionen af de smørende lipider til tårefilmen er nedsat eller ophørt i de meibomske kirtler i øjenlågskanten, hvilket kan føre til keratitis.<sup>5,6</sup>

Symptomerne ved tørre øjne er ofte beskrevet som følelse af tørhed, en brændende og/eller sandet/grynet fornemmelse eller kløe og kan variere i sværhedsgrad fra episodiske symptomer på okulært ubehag til en kronisk tilstand.<sup>4</sup>

Alder er den største risikofaktor for udvikling af tørre øjne, hvorfor forekomsten af tørre øjne er stigende med alderen.<sup>4</sup>

Det estimeres, at tørre øjne forekommer hos cirka 16% af befolkningen i Europa<sup>7</sup>. Et dansk studie har estimeret forekomsten af tørre øjne hos patienter i alderen 30-60 år med bopæl i København til at være 11%.<sup>8</sup>

### Behandlingsvejledninger

#### *Nordic guidelines*

Ifølge den nordiske behandlingsvejledning *Dry Eye Disease*<sup>4</sup> fra 2022 er behandlingen af tørre øjne klassificeret efter sygdommens sværhedsgrad (I, II, III og IV) og er baseret på symptomer og kliniske fund. De kliniske relevante undersøgelser, der anvendes til at diagnosticere sværhedsgraden, er bl.a. BUT, Shirmer test og OSDI score. Behandlingen af tørre øjne består af kunstig tårevæske uanset sværhedsgrad. Ved svære tilfælde (sværhedsgrad II-IV), hvor der kan opstå inflammation forårsaget af tørre øjne, består behandlingen af antiinflammatoriske lægemidler omfattende steroidholdige øjendråber, ciclosporin, tacrolimus eller NSAID. Ifølge den nordiske behandlingsvejledning kan langtidsbrug af steroider medføre risiko for blandt andet okulær hypertension og grå stær, hvorfor langtidsbehandling med steroidholdige øjendråber ikke er rekommanderet. Ciclosporin kan ifølge den nordiske behandlingsvejledning anvendes til langtidsbehandling af inflammation forårsaget af tørre øjne. Studier anbefaler, at patienter starter forbehandling med steroidholdige øjendråber, inden langvarig behandling med ciclosporin påbegyndes, da steroider giver hurtigere symptomlindring af øjet end ciclosporin alene.

Ved øjentørhed forårsaget af MGD angiver behandlingsvejledningen, at behandling med kunstige tårer indledes ved sværhedsgrad II, hvor behandling med antibiotika, topikal azithromycin eller oral tetracyclin, kan tillægges ved infektion. Antiinflammatorisk behandling med steroidholdige øjendråber, ciclosporin, tacrolimus eller NSAID kan anvendes fra sværhedsgrad III, når topikal azithromycin og/eller oral tetracyclin er forsøgt.

#### *Dansk Oftalmologisk Selskab (DOS)*

Selskabet<sup>9</sup> henviser til ovenstående nordiske behandlingsvejledning *Dry Eye Disease*<sup>4</sup> fra 2022.

### Studier af Ikervis

#### *SANSIKA*<sup>10,11,12</sup>

Et randomiseret, multicenter, dobbelt-bindet, to parallel-arm, vehikel-kontrolleret fase III studie, der evaluerede effekt og sikkerhed af Ikervis en dråbe dagligt i de afficerede øjne i voksne patienter med alvorlig keratitis ved svær keratoconjunctivitis sicca (tørre øjne) (samlet patientgruppe = 246). Behandlingsvarigheden var 6 måneder.

For det primære endepunkt, kombineret corneal fluorescein staining ocular surface disease index (CFS-OSDI)-respons rate, sås en ikke signifikant forskel mellem Ikervis (28,6%) og vehikel (placebo) (23,1%).

### *SICCANOVE<sup>1</sup>*

Et randomiseret, multicenter, vehikel-kontrolleret, dobbelt-blindet fase III studie, der evaluerede effekt af Ikervis en dråbe dagligt i de afficerede øjne hos voksne patienter med moderat til svær keratoconjunctivitis sicca (samlet patientgruppe = 489). Kunstig tårevæske måtte bruges samtidig. Behandlingsvarigheden var 6 måneder.

For det ene co-primære endepunkt, ændring i CFS efter 6 måneders behandling, sås en ændring på -1,05 for Ikervis og -0,82 for vehikel. Forskellen var signifikant ( $p=0,009$ ).

For det andet co-primære endepunkt, ændring i klinisk VAS score for okulær ubehag sås en ændring på -12,82 for Ikervis og -11,21 for vehikel. Forskellen var ikke signifikant.

### *SANSIKA og SICCANOVE pooled<sup>1,3</sup>*

I en pooled analyse af SANSIKA- og SICCANOVE-populationerne fandt man signifikant flere CFS-OSDI respondere i gruppen behandlet med Ikervis sammenlignet med vehikel med en odds ratio (OR) på 1,66 for hele populationen ( $n=734$ ), en OR på 1,80 for populationen med svær sygdom ( $n=319$ ) og en OR på 3,37 for populationen med svær sygdom og Sjögrens syndrom ( $n=130$ ).

### Priser og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Ikervis er 29,71 kr. per daglig dosis.

En detaljeret prisoversigt for Ikervis og behandlingsalternativer findes i Medicintilskudsnævnets indstilling af den 13. februar.

### Enkelttilskud

Lægemiddelstyrelsen bevilger normalt enkelttilskud til Ikervis til behandling af alvorlig keratitis hos relevante patienter med øjentørhed, som ikke er blevet bedre på trods af behandling med kunstige tårer.

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 2015 – 2022 modtaget 463 enkelttilskudsansøgninger til Ikervis, hvoraf 370 ansøgninger er bevilget og 93 ansøgninger er blevet afslået. Før publiceringen af den nordiske behandlingsvejledning *Dry Eye Disease<sup>4</sup>* fra 2022, har vi på baggrund af SANSIKA-studiet bevilget enkelttilskud til patienter, der ud fra relevante undersøgelser, CFS score, OSDI score og Shirmer test, har fået bekræftet diagnosen alvorlig keratitis.

### Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har medsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer inkrementelle omkostninger per vunden QALY ved brug af Ikervis sammenlignet med kortikosteroider til behandling af svær keratitis hos patienter med tørre øjne. Modellen har et begrænset sundhedssektorperspektiv og løber over en tidshorisont på 1 år. Der er kun inkluderet omkostninger forbundet med lægemidlet Ikervis og kortikosteroider. Analysen indeholder antagelse om, at der ikke er forskel i besøg hos øjenlæge eller brug af kunstige tårer mellem patienter i behandling med Ikervis og kortikosteroider. Ansøgers analyse resulterer i en ICER på 341.504,73 kr. per QALY.

## Sagsforløb

I har den 16. december 2022 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Ikervis.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 23. januar 2023.

I sin indstilling af den 13. februar 2023 skriver nævnet:

*"Vi indstiller, at lægemidlet Ikervis ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.*

*Vi vurderer, at prisen for Ikervis ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi.*

*Vi har i vores vurdering lagt vægt på, at behandlingsprisen for Ikervis på 29,71 kr. per daglig dosis er høj og at behandling med Ikervis i kliniske studier har vist en begrænset effekt. SANSIKA-studiet<sup>10,11,12</sup> kunne ikke påvise en signifikant forskel mellem Ikervis og placebo for det primære endepunkt, kombineret CFS-OSDI-respons rate. SICCANOVE-studiet<sup>1</sup> påviste en signifikant forskel for ændring i CFS, men kunne ikke påvise en signifikant forskel for ændring i klinisk VAS score for okulær ubehag. En pooled analyse af SANSIKA- og SICCANOVE-populationerne fandt desuden signifikant flere CFS-OSDI respondere i gruppen behandlet med Ikervis sammenlignet med vehikel med en odds ratio (OR) på 1,66 for hele populationen (n=734), en OR på 1,80 for populationen med svær sygdom (n=319).*

*Vi har overvejet, om steroidholdige øjendråber er et relevant behandlingsalternativ til Ikervis. Det vurderer vi ikke er tilfældet, idet steroidholdige øjendråber ifølge den nordiske behandlingsvejledning<sup>4</sup> ikke er rekommanderet til langtidsbrug grundet risiko for blandt andet okulær hypertension og grå stær. På denne baggrund har vi i vores vurdering ikke lagt vægt på ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, hvor behandling af Ikervis sammenlignes med steroidholdige øjendråber.*

*Vi vurderer desuden, at der ved tildeling af generelt tilskud til Ikervis vil være risiko for, at lægemidlet anvendes udenfor den godkendte indikation til patienter, som ikke har alvorlig keratitis eller som ikke først har forsøgt behandling med kunstige tårer. Dette kan fx være patienter med allergisk øjenbetændelse og patienter der ikke har fået bekræftet diagnosen ved udførsel af de relevante undersøgelser, som BUT, Schirmer test og OSDI score. Vi vurderer herudover, at der ved tildeling af generelt tilskud til Ikervis vil være risiko for, at lægemidlet anvendes til patienter, der ikke først er behandlet med steroidholdige øjendråber. I vores vurdering lægger vi vægt på, at Ikervis er godkendt til behandling af alvorlig keratitis hos voksne patienter med øjentørhed, som ikke er blevet bedre på trods af behandling med kunstige tårer, samt at studier ifølge den nordiske behandlingsvejledning<sup>4</sup> anbefaler, at patienter starter forbehandling med steroidholdige øjendråber inden langvarig behandling med ciclosporin påbegyndes, da steroider giver hurtigere symptomlindring end ciclosporin alene. Derudover lægger vi vægt på, at Ikervis skal administreres én gang dagligt, hvorimod steroidholdige øjendråber skal administreres 2-6 gange dagligt.*

*Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke Ikervis opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.*

### **Afsluttende bemærkninger**

*Vi vurderer, at Ikervis kan være en relevant behandling til visse patienter med alvorlig keratitis og øjentørhed, som ikke er blevet bedre på trods af behandling med kunstige tårer. Vi anbefaler, at Lægemiddelstyrelsen yder enkelttilskud til Ikervis til disse patienter.”*

Vi har den 13. februar 2023 partshørt jer over Medicintilskudsnetets indstilling.

I har den 13. marts 2023 sendt et hørings svar. I svaret skriver I, at I vurderer at risikoen for, at lægemidlet vil blive anvendt udenfor den godkendte indikation, er lille ved tildeling af generelt tilskud til Ikervis. I henviser til, at Ikervis er placeret i udleveringsgruppe NBS (oftalmologi) og dermed kun må ordineres af en sygehuslæge eller speciallæge i oftalmologi. Herudover henviser I til oplysninger fra den seneste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR) for Ikervis, hvoraf det ifølge jer fremgår, at den samlede anvendelse af Ikervis udenfor den godkendte indikation på verdensplan er 0,04%.

I skriver, at kortikosteroider er anvendt som komparator i den sundhedsøkonomiske analyse, fordi kortikosteroider ifølge eksperter inden for oftalmologi er den eneste relevante tilgængelige behandling af alvorlig keratitis hos voksne patienter med øjentørhed, og at der aktuelt ikke findes anden relevant markedsført komparator i Danmark.

Endelig skriver I, at I ikke kan udlede, hvorfra Medicintilskudsnetet har hentet den kliniske ekspertise (øjenlæger, der behandler tørre øjne), samt hvilke(n) klinisk(e) ekspert(er), som Medicintilskudsnetet har anvendt i forbindelse med vurdering af Ikervis og muligheden for tilskud.

Vi har ikke forelagt jeres hørings svar for Medicintilskudsnetet, men vi har kommenteret på jeres hørings svar nedenfor.

### **Begrundelse**

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>a</sup> § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,

---

<sup>a</sup> Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Ikervis opfylder ikke kriterierne for generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets anbefaling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 13. februar 2023.

Vi vurderer, at prisen for Ikervis ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, og dermed ikke opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at behandlingsprisen for Ikervis på 29,71 kr. per dag er høj og at behandling med Ikervis i kliniske studier har vist begrænset effekt. Vi lægger i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på SANSIKA-studiet<sup>10,11,12</sup>, der ikke kunne påvise en signifikant forskel mellem Ikervis og placebo for det primære endepunkt, kombineret CFS-OSDI-respons rate. Vi har endvidere lagt vægt på, at SICCANOVE-studiet<sup>1</sup> ikke kunne påvise en signifikant forskel for ændring i klinisk VAS score for okulær ubehag.

I har medsendt en sundhedsøkonomisk analyse, hvor behandling med Ikervis stilles over behandling med steroidholdige øjendråber. Steroidholdige øjendråber anbefales i studier til forbehandling forud for behandling med ciclosporin og er ifølge den nordiske behandlingsvejledning ikke rekommanderet til langtidsbrug grundet risiko for blandt andet okulær hypertension og grå stær. Steroidholdige øjendråber er derfor ikke en relevant komparator til Ikervis. På denne baggrund har vi i vores vurdering ikke lagt vægt på den sundhedsøkonomiske analyse, hvor behandling af Ikervis sammenlignes med steroidholdige øjendråber.

Med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation eller som førstevalg, uanset det efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet, jævnfør medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 2 og nr. 5.

Vi vurderer i lighed med Medicintilskudsnævnet, at der ved tildeling af generelt tilskud til Ikervis vil være nærliggende risiko for, at lægemidlet anvendes udenfor den godkendte indikation til patienter, som ikke har alvorlig keratitis. Vi vurderer desuden, at der ved tildeling af generelt tilskud til Ikervis er risiko for, at patienter opstartes i behandling med Ikervis uden at alvorlig keratitis er bekræftet ved de undersøgelser, som anbefales i den nordiske behandlingsvejledning. Vi vurderer herudover, at der er risiko for, at lægemidlet anvendes til patienter, der ikke er forbehandlet med steroidholdige øjendråber inden behandling med Ikervis påbegyndes. Behandling med Ikervis, hvor disse forhold ikke er opfyldt, er efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke rationel.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at vi i forbindelse med sagsbehandling af ansøgninger om enkelttilskud til Ikervis har erfaret, at læger, herunder sygehuslæger og speciallæger i ofthamologi, har ansøgt om enkelttilskud til Ikervis til fx patienter der ikke har alvorlig keratitis eller som har allergisk øjenbetændelse uden for lægemidlets godkendte indikation. I vores vurdering lægger vi endvidere vægt på, at Medicintilskudsudvalget i overensstemmelse med vores praksis for bevilling af enkelttilskud vurderer, at alvorlig keratitis skal bekræftes ved de undersøgelser, som fremgår af den nordiske behandlingsvejledning inden behandling med Ikervis påbegyndes. I forbindelse med sagsbehandling af ansøgninger om enkelttilskud til Ikervis har vi erfaret, at læger, herunder sygehuslæger og speciallæger i ofthamologi har ansøgt om enkelttilskud til Ikervis til patienter, hvor alvorlig keratitis ikke er bekræftet ved de anbefalede undersøgelser. Endelig lægger vi vægt på, at studier ifølge den relativt nye nordiske behandlingsvejledning anbefaler, at patienter med alvorlig keratitis starter forbehandling med steroidholdige øjendråber inden langvarig behandling med ciclosporin påbegyndes, da steroider giver hurtigere symptomlindring end ciclosporin alene. Der er tale om en relativt ny anbefaling om forbehandling med steroidholdige lægemidler, som også er sværere at administrere end Ikervis ved det, at Ikervis skal administreres én gang dagligt, mens steroidholdige øjendråber skal administreres 2-6 gange dagligt.

Vi vurderer, at der ikke foreligger ganske særlige forhold i denne sag, der kan føre til, at der kan bevilges generelt tilskud.

Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Ikervis opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

### **Enkelttilskud til Ikervis**

Vi vurderer, ligesom Medicintilskudsudvalget, at Ikervis kan være en relevant behandling til visse patienter med alvorlig keratitis ved øjentørhed, som ikke er blevet bedre på trods af behandling med kunstige tårer. Vi vil efter ansøgning fra lægen og ud fra en konkret vurdering fortsat bevilge enkelttilskud til Ikervis til disse patienter.

### **Kommentarer til jeres hørings svar**

Vi henviser til vores begrundelse ovenfor.

I relation til de oplysninger fra den seneste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR) for Ikervis, som I henviser til, til støtte for, at der ikke er risiko for, at Ikervis anvendes uden for den godkendte indikation, bemærker vi, at vi i vores vurdering lægger vægt på vores erfaringer med sagsbehandling af enkelttilskudsansøgninger til Ikervis. Vi bemærker, at indberetning til de periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR) generelt er forbundet med en betydelig underrapportering<sup>14</sup>, hvorfor jeres estimat for den samlede anvendelse af Ikervis udenfor den godkendte indikation på verdensplan på 0,04% er behæftet med en vis usikkerhed.

Til spørgsmålet om hvilken klinisk ekspertise Medicintilskudsudvalget har indhentet til brug for denne sag, kan vi oplyse, at såvel Medicintilskudsudvalget som Lægemiddelstyrelsen har lagt vægt på den nordiske behandlingsvejledning *Dry Eye Disease*<sup>4</sup> fra 2022, som også Dansk Oftalmologisk Selskab (DOS) henviser til.

## Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2, og stk. 3, nr. 2 og 5, sammenholdt stk. 4.

## Revurdering

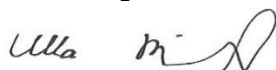
Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan Lægemiddelstyrelsen revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Ikervis bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

## Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Slotsholmsgade 10-12, 1216d København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen  
Sektionsleder

## Referencer

<sup>1</sup> Produktresumé for Ikervis. European Medicines Agency. Offentliggjort 7. maj 2015. Opdateret 28. januar 2022. Besøgt 31. marts 2023. Tilgængelig fra:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ikervis-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ikervis-epar-product-information_da.pdf)

<sup>2</sup> Øjenbetændelse (infektøs conjunktivitis). Patienthåndbogen. Opdateret 14. februar 2022. Besøgt 31. marts 2023. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/oejne/sygdomme/ydre-oeje-oejenlaag-oejenhinder/oejen-betaendelse-infektioes-conjunktivitis/>

<sup>3</sup> Smerter og ubehag i øjnene. Patienthåndbogen. Opdateret 7. september 2022. Besøgt 31. marts 2023. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/oejne/symptomer/smerter-og-ubehag-i-oejnene/>

<sup>4</sup> Heegard S, Knudsen L, van setten G, Moilanen J, Kaarniranta K et al. Dry Eye Disease. Nordic Guidelines. 2022. 2. Udgave. Besøgt 31. marts 2023. Tilgængelig fra: <https://dansk-oftalmologisk-selskab.dk/wp-content/uploads/2022/06/2022-11-03-Nordic-Guideline.pdf>

<sup>5</sup> Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. Ophthalmology. 2017 Nov;124(11S): S20-S26. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.031. PMID: 29055358; PMCID: PMC5685175. Besøgt den 31. marts 2023. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685175/>

<sup>6</sup> Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. Clin Ophthalmol. 2013;7:1797-803. doi: 10.2147/OPHTH.S33182. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24043929; PMCID: PMC3772773. Besøgt den 31. marts 2023. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3772773/>

<sup>7</sup> Wan Y, Zhang M, Li X. The global prevalence of dry eye disease and its association with economy: a systematic review. Research Square; 2019. DOI:



---

10.21203/rs.2.10986/v1. Besøgt 31. marts 2023. Tilgængelig fra: <https://euro-pepmc.org/article/ppr/ppr137466>

<sup>8</sup> Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Jun;75(3):281-6. doi: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00774.x. Besøgt 31. marts 2023. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9253975/>

<sup>9</sup> Dansk Oftalmologisk Selskab. Dry Eye Disease. Nordic Guidelines. 2. udgave. 2022. 2. januar 2023. Besøgt 31. marts 2023. Tilgængelig fra: <https://dansk-oftalmologisk-selskab.dk/nuvaerende-guidelines/>

<sup>10</sup> Ikervis. Assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency. 22. januar 2015. Besøgt 31. marts 2023. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iker-vis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iker-vis-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>11</sup> Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Jun 10;26(4):287-96.

<sup>12</sup> Baudouin C, de la Maza MS, Amrane M, Garrigue JS, Ismail D et al. One-Year Efficacy and Safety of 0.1% Cyclosporine a Cationic Emulsion in the Treatment of Severe Dry Eye Disease. *Eur J Ophthalmol*. 2017 Nov 8;27(6):678-685.

<sup>13</sup> Leonardi A, Messmer EM, Labetoulle M, Amrane M, Garrigue JS et al. Efficacy and safety of 0.1% ciclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. *Br J Ophthalmol*. 2019 Jan;103(1):125-131.

<sup>14</sup> Inspektion af virksomheders lægemiddelovervågning. Lægemiddelstyrelsen. 13. februar 2007. Opdateret 12. juni 2019. Besøgt 31. marts 2023. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/bivirkninger-ved-medicin/pharmacovigilance-og-inspektion-spoergsmaal-og-svar/>