

Underlag för beslut i landstingen

Uppdatering

Ozurdex (dexametason)

Intravitreal implantat

Utvärderad indikation

Ozurdex är en steroid i form av ett ögonimplantat som används för behandling av den synförlust som uppstår när vätska ansamlas i ögat vilket gör att delar av näthinnan svullnar, så kallat makulaödem. Vätskan ansamlas till följd av en blockering i någon eller några av ögats vener.

Skrivning enligt produktresumén: OZURDEX är avsett för behandling av vuxna patienter med makulaödem efter antingen grenocklusion av retinalvenen (BRVO) eller efter centralocklusion av retinalvenen (CRVO)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Laila Straubergs (medicinsk utredare), Martin Johannsen (hälsoekonom)

Företag: Allergan

Diarienummer: 2275/2014. Diarienummer originalutredning: 4166/2012

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Klinisk effekt och säkerhet	1
2	Hälsoekonomi - Resultat	4
2.1	Företagets grundscenario	4
2.2	Ozurdex gentemot rainbizumab, subgruppsanalys av GENEVA-studierna, endast patienter med BRVO	4
2.3	Ozurdex gentemot Lucentis vid BRVO och CRVO (observationsstudier).....	6
2.4	Samlad bedömning av resultaten.....	8
2.5	Osäkerheten i resultaten.....	8
3	Referenser	10

1 Medicinskt underlag

Merparten av texten i den medicinska uppdateringen är kopierad direkt från företagets inkomna material.

Företaget har kommit in med en komplettering av tidigare inkommet material för att minska osäkerheten kring de resultat som presenterades i TLV:s kunskapsunderlag och de resultat som den hälsoekonomiska modellen genererade (diarienummer 4166/2012). Man har förutom en subgruppsanalys av GENEVA-studien även kommit in med data från två observationsstudier.

1.1 Klinisk effekt och säkerhet

Subgruppsanalys av GENEVA-studien

En analys har utförts på en subgrupp GENEVA-patienter med en kortare duration av makulaödem [1], där syftet är att visa att effekten av Ozurdex (dexametasonimplantat) bland dessa patienter är bättre än den som observerats för hela patientpopulationen i GENEVA-studierna. Avsikten är att resultatet av denna analys ska visa att den kliniska effekten av dexametasonimplantat förbättras när behandlingen sätts in i ett tidigt skede. Enligt företaget speglar detta troligen resultaten av klinisk praxis bättre och stöds av svenska behandlingsriktlinjer. Data från denna analys används för att undersöka dess påverkan på kostnadseffektiviteten för Ozurdex.

Resultat från subgruppsanalysen av Ozurdex-patienter med en duration av makulaödem kortare än 90 dagar och bäst-korrigerad synskärpa (BCVA) på färre än 55 bokstäver vid studiestart i GENEVA-studierna visade en avsevärt förbättrad effekt jämfört med hela BRVO¹-populationen i GENEVA-studierna (15,2 bokstäver kontra 8,7 bokstäver vid månad 3 och 14,4 bokstäver kontra 7,4 bokstäver vid månad 6). Det finns ingen publicerad evidens för Lucentis (ranibizumab) för denna subgrupp av patienter. I jämförelser mellan Lucentis och Ozurdex då hela BRVO-populationen för Lucentis används, var effekten av båda behandlingarna jämförbar och Lucentis hade endast en marginellt bättre effekt jämfört med Ozurdex. Enligt företaget indikerar kostnadseffektivitetsanalyser att Lucentis inte kan anses vara kostnadseffektivt vid en jämförelse med Ozurdex under dessa antaganden. Även i känslighetsanalyser där man ökar antalet Ozurdexinjektioner för att anta att det kan behövas mer injektioner för att uppnå dessa synförbättringar, ändra enligt företaget inte slutsatserna från denna analys.

Observationsstudier

Företaget har valt att utföra de hälsoekonomiska beräkningarna utifrån två observationsstudier. En observationsstudie av dexametasonimplantat är genomförd i Storbritannien på grund av att den ger resultat för BRVO och CRVO separat. I den hälsoekonomiska modellen jämförs dessa resultat med en observationsstudie för Lucentis som är genomförd i Danmark. Utöver det material som används i den hälsoekonomiska modellen har företaget även inkommit med ytterligare tre observationsstudier som visar liknande resultat för Ozurdex.

Resultat från observationsstudier indikerar enligt företaget att Ozurdex har bättre effekt i klinisk praxis än vad som ses i resultaten från GENEVA-studierna [1] [2] medan det omvända gäller för Lucentis då patienter i klinisk praxis inte uppnår samma effekt som i de kliniska prövningarna [3] [4] [5]. Denna data används i analysen för att undersöka kostnadseffektiviteten för Ozurdex i svensk klinisk praxis.

Evidens för användning av Ozurdex i klinisk praxis vid CRVO² [2] visar att effekten av Ozurdex förbättras avsevärt, och förblir liknande den effekt som observerats i GENEVA-

¹ BRVO=Retinal venocclusion=tilltäppningar i ögats grenvener

² CRVO=Central venocclusion=tilltäppningar i ögats centralven.

studierna för BRVO, över 12 månader. Den största effekten av Ozurdex observerades vid vecka 4 i en studie av Joshi et al. [2] och var större än den maximala effekt som observerades (vid dag 60) i GENEVA-studierna (11,0 bokstäver kontra 10,3 bokstäver vid BRVO och 17,0 bokstäver kontra 8,7 bokstäver vid CRVO). Effekten som observerades vid månad 6 i observationsstudien var marginellt större än den i GENEVA-studierna för BRVO, och avsevärt större än vid GENEVA-studierna för CRVO (7,9 bokstäver kontra 7,4 bokstäver för BRVO och 11,1 bokstäver kontra 0,1 bokstäver för CRVO).

Denna förbättrade effekt för Ozurdex i klinisk praxis observeras trots ett genomsnittligt antal injektioner av 1,9 över 12 månader i den sammanslagna BRVO- och CRVO-populationen. Detta är endast marginellt högre än antalet injektioner som gavs i GENEVA-studierna (1,78 vid BRVO och 1,86 vid CRVO) och är lägre än antalet injektioner som antogs i det grundscenario som TLV föredrog för Ozurdex (1,99 vid BRVO och 2,06 vid CRVO).

För Lucentis indikerades det motsatta förhållandet i klinisk praxis [5] och effekten var avsevärt sämre jämfört med resultaten från BRAVO- och CRUISE-studierna över 12 månader. Observerad data vid månad 5 var avsevärt lägre än de resultat som rapporterades vid månad 6 i BRAVO- och CRUISE-studierna (9,4 bokstäver kontra 18,3 bokstäver vid BRVO och 5,7 bokstäver kontra 14,9 bokstäver vid CRVO). Vid månad 12 observerades ett liknande förhållande (11,6 bokstäver kontra 18,3 bokstäver för BRVO och 1,8 bokstäver kontra 13,9 bokstäver för CRVO).

Den försämrade effekten för ranibizumab kan bero på det minskade antalet injektioner som ges i klinisk praxis jämfört med det antal som observerades i BRAVO- och CRUISE-studierna (5,0 injektioner [5] kontra 8,4 injektioner (BRAVO) vid BRVO och 6,0 injektioner [5] kontra 8,9 injektioner (CRUISE) vid CRVO samt det faktum att inklusionskriterierna i dessa studier inkluderade patienter med en större potential för förbättringar i BCVA [5] [6].

En sammanfattning av de huvudsakliga begränsningarna med analyserna inkluderar

- Den fåtaliga urvalsstorleken för subgruppen av Ozurdex-patienter i GENEVA-studierna (N=18)
- En brist på publicerad evidens för Lucentis i den subgrupp som presenteras för GENEVA-studierna samt användning av hela BRVO-populationen som en uppskattning för detta bland patienter behandlade med Lucentis
- Användning av data som digitaliserats från publicerade kurvor där punktskattningar ej fanns tillgängliga i publikationen
- Heterogenitet mellan randomiserade, kontrollerade prövningar (RCTs) för Ozurdex och Lucentis
- Antagandet att den kliniska effekten som observeras innan månad 6 bibehålls till månad 6 (den tidpunkt då den kliniska effekten appliceras i modellen) kanske inte speglar den sanna effektprofilen för behandlingar mot retinal venocklusion (RVO)

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det fortfarande är en hög osäkerhet kring de data som presenteras, bland annat för att subgruppen från GENEVA endast utgörs av 18 patienter, men osäkerheten bör betraktas som något mindre än tidigare. Enligt TLV:s förståelse är dock att detta är det bästa underlag som finns att tillgå i dagsläget.

Företaget har en pågående studie “Safety and Efficacy Study of Ozurdex® Compared to Lucentis® in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion” – COMO där ranibizumab jämförs med dexametasonimplatet vid BRVO med förväntat resultat under första halvåret 2015.

2 Hälsoekonomi - Resultat

2.1 Företagets grundscenario

Företaget har kommit in med en uppdatering av tidigare modell som jämför kostnader och hälsoeffekter mellan Ozurdex och Lucentis. Uppdateringen består bland annat av att företaget utgår från samma grundantaganden som i TLV:s grundscenario. Dessa antaganden är specificerade nedan.

- Exponentiell försämring av synskärpan på 2,5 procent per sexmånadersperiod efter år tre.
- Administreringskostnad på 5 000 kronor vid injektion med dexametason och Lucentis, vilket är ett genomsnitt av olika landstings debiteringslistor.
- 1,2 implantat med dexametason under månad 0-6.
- Kostnad för blindhet på 79 000 kronor/år, baserat på en kostnadsstudie från fem olika länder.

Uppdateringen består även av att företaget gjort kostnadseffektberäkningar av olika subpopulationer i modellen. Subpopulationerna är hämtade från GENEVA-studien samt från olika observationsstudier [2] [5].

I avsnitt 2.2 redovisas kostnadseffektberäkningarna av subgruppen, *patienter med BRVO och en duration av makulaödem kortare än 90 dagar och bäst-korrigerad synskärpa (BCVA) på färre än 55 bokstäver* [1]. Denna patientgrupp har utvärderats efter månad 3 respektive månad 6. Vid utvärderingen har jämförelser gjorts endast på BRVO på grund av att subgruppsanalysen endast utförts på dessa patienter.

I avsnitt 2.3 redovisas kostnadseffektberäkningarna av subgruppen *vid olika tidpunkter* (vecka 4, månad 6 och månad 12) baserat på data från observationsstudier för patienter med makulaödem. Vid utvärderingen har jämförelser gjorts på såväl BRVO som CRVO.

2.2 Ozurdex gentemot ranibizumab, subgruppsanalys av GENEVA-studierna

I denna subgruppsanalys jämförs kostnader och hälsoeffekter associerade med Ozurdex och Lucentis för BRVO patienter med en duration av makulaödem kortare än 90 dagar och bäst-korrigerad synskärpa (BCVA³) på färre än 55 bokstäver.

Viktiga antaganden i företagets grundscenario av subgruppsanalysen

- Patienter med en kortare duration BRVO och med ett lägre initialt BCVA kräver samma mängd av behandlingar och övervakning som hela BRVO-populationen.
- Utfallet för Lucentis i hela BRVO-populationen är en lämplig uppskattning för subgruppens utfall av BRVO-patienter.
- De inkluderade studierna är jämförbara.

³ Best Corrected Visual Acuity.

2.2.1 Utvärdering från månad tre

Enligt den indirekta jämförelse som genomfördes initialt var Ozurdex (dexametasonimplantat) förknippat med en lägre kostnad än Lucentis (ranibizumab) men verkade samtidigt ha en något sämre effekt. Detta medförde att kostnadseffektivitetskvoten (ICER:n) inte längre kunde tolkas som kostnad per vunnet QALY, utan istället som besparing per förlorat QALY. För att lättare kunna tolka resultaten från modellen och för att använda samma presentationssätt i både kunskapsunderlag och denna uppdatering jämförs kostnader och hälsovinster med Lucentis gentemot Ozurdex. I vissa fall har Ozurdex en lägre kostnad och bättre effekt än Lucentis, även i dessa fall kommer vi att presentera en omvänd ICER. I dessa fall anges att Lucentis är dominerad⁴ det betyder att Ozurdex i dessa fall är förknippad med såväl lägre kostnad som bättre effekt, vilket innebär att Ozurdex är kostnadseffektivt i jämförelse med Lucentis.

I tabell 1 redovisas kostnader och hälsovinster för subgruppen av patienter vid utvärdering av effektdata från månad 3. Kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Lucentis jämfört med behandling med Ozurdex är ungefär 41,3 miljoner kronor. Detta innebär att kostnaden per vunnet QALY för Lucentis är väldigt hög och att Ozurdex därmed är kostnadseffektivt i jämförelse för denna subgrupp.

Tabell 1 Resultat från analys baserat på effektdata från månad 3.

	Lucentis (ranibizumab)	Ozurdex (dexametason-implantat)	Differens
Total kostnad	181 980 kr	79 330 kr	102 651 kr
Total antal QALY:s	9,70	9,70	0,0025
Kostnad per vunnet QALY för Lucentis			41 297 930 kr

2.2.2 Känslighetsanalys vid utvärdering från månad tre

I en känslighetsanalys har företaget ökat antalet injektioner av Ozurdex till fyra i månad 0-12 vid utvärderingen av effektdata efter månad 3. Resultaten från känslighetsanalyserna presenteras i tabell 2 där det framgår att kostnaden per vunnet QALY hamnar på ungefär 28,7 miljoner kronor. Detta innebär att kostnaden per vunnet QALY är väldigt hög för Lucentis och att Ozurdex är kostnadseffektivt i jämförelse i denna subgruppsanalys.

Tabell 2 Resultat av känslighetsanalys baserat på effektdata från månad 3.

	Lucentis	Ozurdex	Differens
Total kostnad	181 980 kr	110 465 kr	71 515 kr
Total antal QALY:s	9,70	9,70	0,0025
Kostnad per vunnet QALY för Lucentis			28 771 648 kr

2.2.3 Utvärdering från månad sex

I tabell 3 redovisas kostnader och hälsovinster för subgruppen av patienter (enligt ovan) vid utvärdering av effektdata efter månad 6. Kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Lucentis jämfört med behandling med Ozurdex är ungefär 2,1 miljoner kronor. Detta innebär att kostnaden per vunnet QALY är hög för Lucentis i jämförelse med Ozurdex och att Ozurdex i denna subgruppsanalys ter sig kostnadseffektivt i jämförelse mot Lucentis.

⁴ Att ranibizumab är dominerad av Ozurdex innebär att Ozurdex är kostnadseffektivt i jämförelse.

Tabell 3 Resultat från analys baserat på effektdata från månad 6.

	Lucentis	Ozurdex	Differens
Total kostnad	181 825 kr	79 383 kr	102 442 kr
Total antal QALY:s	9,74	9,69	0,0482
Kostnad per vunnet QALY för Lucentis			2 124 125 kr

2.3 Ozurdex gentemot Lucentis vid BRVO och CRVO (observationsstudier).

I detta scenario utgörs subgruppsanalyserna av jämförelser mellan Ozurdex och Lucentis baserat på data från olika observationsstudier för patienter med makulaödem vid olika tidpunkter (vecka 4, månad 6 och månad 12). Utvärderingarna har gjorts på patienter med BRVO eller CRVO.

Viktiga antaganden i företags grundscenario

- Antalet behandlingar för BRVO och CRVO-patienter är i linje med antalet behandlingar från den poolade analysen (observationsstudierna) av BRVO och CRVO.
- Effekten av Lucentis som observerades vid månad 5 bibehålls till månad 6.
- Effektdata för Lucentis från månad 5 är jämförbart med effektdata för dexametason från vecka 4.

2.3.1 Utvärdering av effektdata från fyra veckor

I tabell 4 redovisas kostnader och hälsoeffekter för subgruppen av patienter (enligt ovan) vid utvärdering av effektdata vecka 4 (månad 5 för Lucentis) vid BRVO. I tabell 5 redovisas kostnader och hälsovinster för subgruppen av patienter (enligt ovan) vid utvärdering av effektdata efter 4 veckor (5 månader för Lucentis) vid CRVO.

Resultaten från tabell 4 och 5 visar att Lucentis är dominerad av Ozurdex vid såväl BRVO som CRVO eftersom Ozurdex är förknippat med en lägre kostnad och en bättre effekt. Detta innebär således att Ozurdex är kostnadseffektivt i jämförelse mot Lucentis vid dessa subgruppsanalyser.

Tabell 4 Resultat av analys baserat på effektdata från veck 4 (månad 5) - BRVO.

	Lucentis	Ozurdex	Differens
Total kostnad	133 959 kr	78 230 kr	55 728 kr
Total antal QALY:s	9,63	9,65	-0,0206
Kostnad per vunnet QALY för Lucentis			Lucentis dominerad⁵

⁵ Lägre hälsovinst till en högre kostnad

Tabell 5 Resultat av analys baserat på effektdata från vecka 4 (månad 5) - CRVO.

	Lucentis	Ozurdex	Differens
Total kostnad	168 077 kr	82 219 kr	85 858 kr
Total antal QALY:s	9,58	9,72	-0,1451
Kostnad per vunnet QALY för Lucentis			Lucentis dominerad⁶

2.3.2 Utvärdering av effektdata från månad 6

I tabell 6 och 7 redovisas kostnader och hälsovinster vid utvärdering av effektdata efter månad 6 vid BRVO respektive CRVO.

I tabell 6 framgår att Ozurdex är förknippat med en lägre kostnad och sämre effekt än Lucentis vid utvärdering av BRVO. I tabellen jämförs Lucentis mot Ozurdex och från tabellen framgår att kostnaden per vunnet QALY för Lucentis blir ungefär 2,8 miljoner kronor. Detta innebär att kostnaden per QALY är hög för Lucentis gentemot Ozurdex som ter sig kostnadseffektivt i jämförelse med Lucentis för denna subgrupp.

I tabell 7 framgår att Ozurdex är förknippat med en lägre kostnad och bättre effekt än Lucentis. Detta innebär att Ozurdex är billigare och har bättre effekt och därmed dominerar Lucentis. Detta innebär att Ozurdex är kostnadseffektivt i jämförelse med Lucentis för denna subgrupp.

Tabell 6 Resultat från analys baserat på effektdata från månad 6 (månad 5 för Lucentis) – BRVO (observationsdata).

	Lucentis	Ozurdex	Differens
Total kostnad	133 959 kr	78 605 kr	55 354 kr
Total antal QALY:s	9,63	9,61	0,0197
Kostnad per vunnet QALY för Lucentis			2 813 309 kr

Tabell 7 Resultat av analys baserat på effektdata från månad 6 (månad 5 för Lucentis) – CRVO (observationsdata)

	Lucentis	Ozurdex	Differens
Total kostnad	168 077 kr	82 653 kr	85 424 kr
Total antal QALY:s	9,58	9,65	-0,0712
Kostnad per vunnet QALY för Lucentis			Lucentis dominerad⁵

2.3.3 Utvärdering av effektdata från månad 12

I tabell 8 och 9 redovisas kostnader och hälsovinster vid utvärdering av effektdata från månad 12 vid BRVO respektive CRVO.

I tabell 8 framgår att Ozurdex är förknippat med en lägre kostnad och sämre effekt än Lucentis vid utvärdering av BRVO. Kostnaden per vunnet QALY för Lucentis blir ungefär 700 000 kronor. Detta innebär att kostnaden per vunnen QALY är hög för Lucentis i jämförelse med Ozurdex som ter sig kostnadseffektivt för den givna subgruppen.

I tabell 9 framgår att vid utvärdering av CRVO från månad 12 är Ozurdex förknippat med en lägre kostnad och bättre effekt än Lucentis, vilket innebär att Ozurdex är billigare och har bättre effekt och därmed dominerar Lucentis. Ozurdex är således kostnadseffektivt i jämförelse mot Lucentis för denna subgrupp.

⁶ Lägre hälsovinst till en högre kostnad

Tabell 8 Resultat från analys baserat på effektdata från månad 12 - BRVO.

	Lucentis	Ozurdex	Differens
Total kostnad	133 723 kr	78 964 kr	54 759 kr
Total antal QALY:s	9,65	9,58	0,0775
Kostnad per vunnet QALY för Lucentis			706 175 kr

Tabell 9 Resultat av analys baserat på effektdata från månad 12 - CRVO.

	Lucentis	Ozurdex	Differens
Total kostnad	168 997 kr	82 614 kr	86 383 kr
Total antal QALY:s	9,52	9,65	-0,1315
Kostnad per vunnet QALY för Lucentis			Lucentis dominerad⁷

2.4 Samlad bedömning av resultaten

Resultaten av subgruppsanalyserna visar att Ozurdex är förknippat med en lägre kostnad än Lucentis. Däremot varierar hälsovinsten, i vissa subgruppsanalyser är den större för Ozurdex medan den vid andra subgruppsanalyser är större med Lucentis.

Vid utvärdering av subgruppen med BRVO och en duration av makulaödem kortare än 90 dagar och bäst-korrigerad synskärpa (BCVA) på färre än 55 bokstäver hamnar kostnaden per vunnet QALY för Lucentis jämfört med Ozurdex på 41,2 respektive 2,1 miljoner per QALY. Detta innebär att kostnaden per vunnen QALY är hög för Lucentis i jämförelse med Ozurdex, som ter sig kostnadseffektivt för denna subgrupp.

Vid utvärdering av subgruppen med makulaödem som utvärderade både BRVO respektive CRVO skiljer sig resultaten något åt beroende på tidpunkten för utvärdering. Vid utvärdering av effekten efter vecka 4 domineras Lucentis av dexametsonimplantat både vid BRVO som vid CRVO. Detta innebär att Ozurdex är kostnadseffektivt för denna subgrupp.

Utvärderingen efter månad 6 visar att kostnaden per vunnet QALY för Lucentis jämfört med dexametason hamnar på 2,8 miljoner kronor vid BRVO medan Lucentis domineras av Ozurdex vid CRVO. Utvärderingen efter 12 månader visar att kostnaden per vunnet QALY för Lucentis jämfört med dexametason hamnar på 700 000 kronor vid BRVO medan Lucentis domineras av dexametason vid CRVO. Detta innebär att Ozurdex är kostnadseffektivt för denna subgrupp.

I 4 av 9 analyser är Lucentis dominerad, d.v.s. högre kostnad och en lägre hälsovinst jämfört med Ozurdex. Den samlade bedömningen av resultaten från subgruppsanalyserna är att Ozurdex är kostnadseffektivt i jämförelse med Lucentis.

2.5 Osäkerheten i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är fortsatt hög eftersom de kliniska studierna för de olika läkemedlen är väldigt heterogena och tidshorisonten sträcker sig längre än vad det i dagsläget finns publicerade studier för.

Osäkerheten bedöms som hög i subgruppsanalysen från 2.2 eftersom det inte finns någon publicerad data för jämförelsealternativet, att det är ett litet urval av patienter (18 personer) samt att utfallet för Lucentis i hela BRVO-populationen inte nödvändigtvis behöver vara en lämplig uppskattning för subgruppens utfall.

⁷ Lägre hälsovinst till en högre kostnad

Osäkerheten bedöms som hög i subgruppsanalysen från 2.3 eftersom företagets antagande att återbehandling med Ozurdex är lika vid BRVO och CRVO vilket kanske inte helt och fullt motsvarar den klinisk praxis. Det finns även oklarheter om huruvida antagandet att hälsovinsten för Ozurdex vid vecka 4 bibehålls är helt kliniskt förankrat.

Den samlade bedömningen är att osäkerheten i subgruppsanalyserna är hög. Enligt TLV:s förståelse är dock att detta är det bästa underlag som finns att tillgå i dagsläget.

3 Referenser

- [1] A. B. Loewenstein, F. Tufail, A. Kampik, A. Souied, E. Figueroa, M.S. Heywood, A. Fulford-Smith, A., "Design and rationale of COMO, a 12-month study that compares the safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant versus ranibizumab in branch retinal vein occlusion," presented at the The EVER 2001 Congress, Crete, Greece, 2011.
- [2] L. Joshi, S. Yaganti, M. Gemenetzi, S. Lightman, D. Lindfield, V. Liolios, *et al.*, "Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed," *Br J Ophthalmol*, vol. 97, pp. 1040-4, Aug 2013.
- [3] D. M. Brown, P. A. Campochiaro, R. P. Singh, Z. Li, S. Gray, N. Saroj, *et al.*, "Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study," *Ophthalmology*, vol. 117, pp. 1124-1133 e1, Jun 2010.
- [4] P. A. Campochiaro, J. S. Heier, L. Feiner, S. Gray, N. Saroj, A. C. Rundle, *et al.*, "Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study," *Ophthalmology*, vol. 117, pp. 1102-1112 e1, Jun 2010.
- [5] T. Brynskov, H. Kemp, and T. L. Sorensen, "Intravitreal ranibizumab for retinal vein occlusion through 1 year in clinical practice," *Retina*, vol. 34, pp. 1637-43, Aug 2014.
- [6] H. L. Kalm, C.; Epstein, D., "Retinala ven ocklusioner bakgrund samt behandlingsstrategi," 2012.