Estudios comparativos entre fármacos en vida real
Comparative real-world studies between drugs

I. Salvador Miras, P. Piquer Pérez, LC. Collet Montes

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):234-241
doi: 10.18176/annalsoftal.0073

Resumen

Este capítulo revisa la evidencia del mundo real (RWE, *real-world evidence*) sobre los fármacos inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) utilizados en la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn), comparando su eficacia y seguridad fuera de los ensayos clínicos controlados. Los fármacos clásicos son: bevacizumab, ranibizumab y aflibercept 2 mg. Los tres muestran eficacia funcional globalmente comparable, con aflibercept con ligera ventaja sobre bevacizumab. Sin embargo, los factores socioeconómicos y el acceso al tratamiento resultan tan determinantes como la propia molécula. Aunque brolucizumab ofrece mayor potencia de secado retiniano e intervalos más prolongados, los estudios de vida real revelan tasas significativas de inflamación intraocular (3-5%) y vasculitis retiniana (0,3-0,9%), con riesgo de pérdida visual permanente. Faricimab es el primer anticuerpo biespecífico (anti-VEGF-A y antiangiopoyetina 2 [anti-Ang-2]), demuestra buen equilibrio entre eficacia, durabilidad y seguridad. Resulta especialmente útil en pacientes refractarios a otros agentes, con tasas de inflamación intraocular muy bajas (0,14-0,36%). En comparación directa con brolucizumab, ofrece resultados similares a largo plazo con un perfil de seguridad claramente superior. Aflibercept 8 mg ha sido aprobado recientemente, permite extender los intervalos de tratamiento en aproximadamente el 80% de los pacientes. Los datos de vida real son aún limitados. Los biosimilares de ranibizumab muestran eficacia y seguridad equivalentes al fármaco de referencia, con potencial para mejorar el acceso al tratamiento y la sostenibilidad del sistema sanitario. La conclusión central es que la selección del fármaco debe ser individualizada, integrando eficacia, seguridad y circunstancias del paciente y del entorno asistencial.

Palabras clave: Evidencia del mundo real. Degeneración macular asociada a la edad neovascular. Seguridad ocular.

Resum

Aquest capítol revisa l'evidència del món real (RWE, *real-world evidence*) sobre els fàrmacs inhibidors del factor de creixement endotelial vascular (anti-VEGF) utilitzats en la degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn), comparant-ne l'eficàcia i la seguretat fora dels assajos clínics controlats. Els fàrmacs clàssics són: bevacizumab, ranibizumab, aflibercept 2 mg. Tots tres mostren eficàcia funcional globalment comparable, amb aflibercept amb lleuger avantatge sobre bevacizumab. Tot i això, factors socioeconòmics i l'accés al tractament resulten tan determinants com la pròpia molècula. Tot i que el brolucizumab ofereix una potència més gran d'assecatge retinià i intervals més prolongats, els estudis de vida real revelen taxes significatives d'inflamació intraocular (3-5%) i vasculitis retiniana (0,3-0,9%), amb risc de pèrdua visual permanent. Faricimab és el primer anticòs biespecífic (anti-VEGF-A i antiangiopoetina 2 [anti-Ang-2]) demostra un bon equilibri entre eficàcia, durabilitat i seguretat. És especialment útil en pacients refractaris a altres agents, amb taxes d'inflamació intraocular molt baixes (0,14-0,36%). En comparació directa amb brolucizumab, ofereix resultats semblants a llarg termini amb un perfil de seguretat clarament superior. Aflibercept 8 mg ha estat aprovat recentment i permet estendre els intervals de tractament en aproximadament el 80% dels pacients. Les dades de vida real són encara limitades. Els biosimilars de ranibizumab mostren eficàcia i seguretat equivalents al fàrmac de referència, amb potencial per millorar l'accés al tractament i la sostenibilitat del sistema sanitari. La conclusió central és que la selecció del fàrmac ha de ser individualitzada, integrant eficàcia, seguretat i circumstàncies del pacient i de l'entorn assistencial.

Paraules clau: Evidència del món real. Degeneració macular associada a l'edat neovascular. Seguretat ocular.

Abstract

This chapter reviews real-world evidence (RWE) on vascular endothelial growth factor inhibitor therapies (anti-VEGF) drugs used in neovascular age-related macular degeneration, comparing their efficacy and safety outside of controlled clinical trials. The classic agents are bevacizumab, ranibizumab and aflibercept 2 mg. All three show generally comparable functional efficacy, with aflibercept having a slight advantage over bevacizumab. However, socioeconomic factors and access to treatment are as crucial as the molecule itself. Although brolucizumab offers greater retinal drying potency and longer intervals between treatments, real-world studies reveal significant rates of intraocular inflammation (3-5%) and retinal vasculitis (0.3-0.9%), with a risk of permanent vision loss. Faricimab is the first bispecific antibody (anti-VEGF-A and anti-angiopoietin-2 [anti-Ang-2]) and demonstrates a good balance between efficacy, durability, and safety. It is particularly useful in patients refractory to other agents, with very low rates of intraocular inflammation (0.14-0.36%). In direct comparison with brolucizumab, it offers similar long-term results with a clearly superior safety profile. Aflibercept 8 mg has recently been approved and allows treatment intervals to be extended in approximately 80% of patients. Real-world data are still limited. Ranibizumab biosimilars show efficacy and safety equivalent to the reference drug, with the potential to improve access to treatment and the sustainability of the healthcare system. The key takeaway is that drug selection should be individualized, integrating efficacy, safety, and the patient's circumstances and the healthcare setting.

Keywords: Real-world evidence. Neovascular age-related macular degeneration. Ocular safety.

4.6. Estudios comparativos entre fármacos en vida real

Comparative real-world studies between drugs

I. Salvador Miras[1,2], P. Piquer Pérez[1], LC. Collet Montes[1]

[1]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [2]Miranza Mataró. Miranza El Prat. Barcelona.

Correspondencia:
Ignacio Salvador Miras
E-mail: isalvador@santpau.cat

Introducción

La introducción de los agentes anti-VEGF ha transformado el pronóstico de la DMAEn. Bevacizumab, ranibizumab y aflibercept 2 mg han constituido durante dos décadas los pilares del tratamiento intravítreo. Más recientemente, brolucizumab, faricimab y aflibercept 8 mg han ampliado el arsenal terapéutico con mayor durabilidad, mejor control del fluido retiniano y menor carga de tratamiento.

Los resultados en la práctica clínica suelen ser inferiores a los de los ensayos pivotales por la heterogeneidad de los pacientes, los regímenes variables y los factores socioeconómicos. La RWE se ha consolidado como fuente imprescindible de información complementaria, especialmente para comparativas directas entre fármacos raramente realizadas en ensayos clínicos. El presente capítulo revisa críticamente los estudios comparativos en vida real sobre eficacia, seguridad ocular y sistémica, y biosimilares.

Comparativas entre fármacos clásicos

Las comparativas entre bevacizumab, ranibizumab y aflibercept 2 mg en condiciones de práctica clínica habitual constituyen el cuerpo más maduro de la RWE en DMAEn.

El estudio de Lee *et al*. (2024), realizado en seis hospitales universitarios de Corea con 774 pacientes *naïve* y tres años de seguimiento mediante emparejamiento por puntaje de propensión, evidenció la superioridad de aflibercept sobre bevacizumab en la ganancia de agudeza visual (AV) a 3 años (+13,7 letras ETDRS, p <0,001), sin diferencias significativas entre aflibercept y ranibizumab (p = 0,13), ni entre ranibizumab y bevacizumab (p = 0,09)[1]. El número de inyecciones de aflibercept fue significativamente mayor que el de los otros grupos, lo cual puede deberse al impacto del sistema de cobertura sanitaria coreano y sugiere que en la práctica real los resultados funcionales dependen no solo de la molécula, sino también del acceso al tratamiento y del número de inyecciones administradas.

Berco *et al*. (2026) confirmaron en un estudio multicéntrico retrospectivo con análisis multivariante que ranibizumab logra mayor reducción anatómica que bevacizumab (p = 0,012) con eficacia visual comparable, y que aflibercept supera a bevacizumab en resultados funcionales, siendo aflibercept y ranibizumab equivalentes[2]. La revisión sistemática de Carrasco *et al*. (2020) mostró ganancias de AV similares a 52 semanas para aflibercept (+5,30 letras, 7,10 inyecciones) y ranibizumab (+4,24 letras, 5,88 inyecciones)[3]. En conjunto, la diferencia de eficacia entre los tres agentes clásicos es modesta en la práctica real; la variable socioeconómica emerge como determinante crítico de los resultados más allá de las propiedades farmacológicas intrínsecas (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de los principales estudios comparativos en vida real entre fármacos clásicos (bevacizumab, ranibizumab y aflibercept 2 mg) en degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Estudio	Diseño/N	Comparativa	Resultado principal
Lee *et al*., 2024[1]	Retrospectivo multicéntrico de 774 ojos *naïve* a tres años años	AFL frente a RBZ frente a BEV	AFL > BEV (+13,7 letras, p <0,001) AFL ≈ RBZ (p = 0,13) RBZ ≈ BEV (p = 0,09) Nº de inyecciones: AFL > RBZ > BEV
Berco *et al*., 2026[2]	Retrospectivo multicéntrico de ojos *naïve*. Análisis multivariante	AFL frente a RBZ frente a BEV	RBZ > BEV en reducción anatómica (p = 0,012) AFL > BEV en resultados funcionales Eficacia visual comparable de AFL frente a RBZ
Carrasco *et al*., 2020[3]	Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de estudios de vida real	AFL frente a RBZ	Ganancia de AV similar a 52 semanas. AFL: +5,30 letras; RBZ: +4,24 letras AFL: 7,10 inyecciones frente a RBZ: 5,88

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; BEV: bevacizumab; RBZ: ranibizumab.

Brolucizumab

Brolucizumab fue aprobado en 2019-2020 tras demostrar la no inferioridad frente a aflibercept 2 mg con dosificación cada 12 semanas en un mayor porcentaje de pacientes. Sin embargo, la experiencia poscomercialización ha revelado preocupaciones de seguridad ocular que ha limitado su adopción en la práctica real: la inflamación intraocular (IOI), incluyendo vasculitis retiniana y oclusión vascular, con consecuencias potencialmente graves para la visión.

El registro multicéntrico polaco publicado por Teper *et al*. (2025) constituye uno de los trabajos de vida real más relevantes disponibles para la comparativa directa entre brolucizumab, aflibercept 2 mg y ranibizumab en DMAEn. Con 12 meses de seguimiento, el estudio confirma que los tres agentes producen mejoría de la AV y control anatómico, pero pone de manifiesto diferencias cualitativas de seguridad de primera magnitud: la tasa de IOI con brolucizumab fue del 3,6%, significativamente superior a la del 0,5% de aflibercept y el 0,3% de ranibizumab. La tasa de vasculitis retiniana con brolucizumab alcanzó el 0,9%, un hallazgo de especial relevancia clínica, dado que este evento adverso puede conducir a una pérdida visual permanente. En términos de eficacia, brolucizumab mostró una mayor reducción del grosor retiniano y la posibilidad de intervalos de tratamiento más largos, lo que refleja su mayor potencia antiangiogénica, pero estos beneficios anatómicos no se tradujeron en una superioridad funcional clínicamente relevante[4].

Faricimab

Faricimab es el primer anticuerpo bispecífico aprobado para uso intraocular, con inhibición simultánea de VEGF-A y Ang-2. Al actuar sobre el eje Ang-2/Tie-2, que contribuye a la permeabilidad y la inflamación vasculares incluso con bloqueo del VEGF, ofrece una ventaja teórica especialmente relevante en la DMAEn refractaria a la monoterapia anti-VEGF convencional.

El estudio de Yang *et al*. (2026), primera comparación directa de faricimab frente a aflibercept 2 mg en pacientes *naïve* con DMAEn o vasculopatía polipoidea mostró que faricimab logró mejoras significativas de la mejor AV corregida (BCVA) mientras que el grupo de aflibercept no alcanzó la significación estadística, aunque la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa. En lo que respecta a los resultados anatómicos, ambos agentes redujeron el grosor macular central (CMT, *central macular thickness*) de forma similar, pero faricimab demostró una superioridad estadísticamente significativa en el control precoz del desprendimiento del epitelio pigmentario, el material hiperreflectivo subretiniano y los focos hiperreflectivos, que se consideran biomarcadores de actividad inflamatoria y cronificación de la enfermedad[5].

Faricimab en pacientes refractarios y pretratados

La mayoría de los estudios de vida real sobre faricimab han evaluado a la población no representada en los ensayos pivotales: pacientes previamente tratados con respuesta subóptima. Stewart *et al*. (2026), en 67 ojos con una media de 33 inyecciones previas, docu-

mentaron la reducción significativa del CMT (−16,9 µm, $p = 0,0084$) y la extensión del intervalo en el 46,3% de los ojos, con AV estable y IOI estéril en el 0,36% de las inyecciones[6]. Biswas *et al*. (2025), en 24 ojos refractarios a aflibercept o brolucizumab, observaron mejoras de mayor magnitud (BCVA de 0,66 a 0,27 del logaritmo del ángulo mínimo de resolución [logMAR]; CMT: −261,7 µm; retina seca en el 83,3%), sin ningún evento adverso[7].

Neo *et al*. (2025) confirmaron reducciones del CMT de −41,6 µm ($p < 0,001$) con AV estable en 119 ojos, sin eventos adversos graves[8]. Borchert *et al*. (2024), en 107 ojos con DMAEn del Oxford Eye Hospital con respuesta parcial a anti-VEGF previo, documentaron la estabilización de la AV, reducción del CMT de 294 a 270 µm ($p < 0,05$) y disminución de la presencia de fluido subretiniano (FSR) o intrarretiniano del 95 al 70% de los ojos a seis meses, con extensión del intervalo en una proporción significativa de pacientes[9].

Raimondi *et al*. (2024) documentaron en 81 ojos con respuesta subóptima a aflibercept una mejora anatómica en el 80% y una reducción significativa de fluido intrarretiniano y FSR, sin mejora funcional[10]. Ng *et al*. (2024), en una cohorte con una media de 41,5 inyecciones previas (la más refractaria de las publicadas), reportaron retina seca tras la primera dosis en el 39,1% y mejora anatómica en el 89,1%, siendo la presencia de FSR el mejor predictor de respuesta funcional[11]. Jeong *et al*. (2025) aportaron datos especialmente favorables en 102 pacientes coreanos, con mejora significativa de la BCVA (0,50 → 0,45 logMAR, $p = 0,030$), reducción del CMT y del desprendimiento del epitelio pigmentario, y extensión del intervalo de 5,7 a 10,4 semanas ($p = 0,001$), con el 43,1% alcanzando retina seca[12].

La revisión sistemática de Nasimi *et al*. (2024) y los datos a dos años de Saito e Imaizumi (2025) corroboran la consistencia y durabilidad de estos resultados en la población refractaria[13,14]. En cuanto a la seguridad sistémica, ningún estudio de RWE ha detectado señales de eventos tromboembólicos o mortalidad adicional con faricimab (Tabla 2).

Aflibercept 8 mg

Aflibercept 8 mg fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2023 y por la Comisión Europea en 2024, por lo que los datos de vida real son aún limitados, dada la reciente comercialización. A pesar de ello, los estudios disponibles permiten extraer conclusiones relevantes.

Una comparación directa de RWE entre aflibercept 8 mg y aflibercept 2 mg en pacientes *naïve* es la publicada por Rinaldi *et al*.

Tabla 2. Resumen de los principales estudios comparativos en vida real de faricimab frente a agentes inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial clásicos en degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Estudio	Diseño/N	Eficacia	Seguridad
Yang *et al*., 2026[5]	Estudio retrospectivo. *Naïve* DMAEn/VCP FAR frente a AFL 2 mg con tres inyecciones de carga	Reducción comparable del CMT FAR: mayor control precoz de DEP, SRHM e HRF ($p < 0,05$) BCVA comparable entre grupos	Sin diferencias de seguridad reportadas
Neo *et al*., 2025[8]	Estudio retrospectivo. 119 ojos, *switch* AFL/RBZ/BEV a FAR	CMT: −41,6 µm ($p < 0,001$) AV estable (no mejora)	No SAE oculares ni sistémicos reportados
Stewart *et al*., 2026[6]	Estudio retrospectivo 67 ojos pretratados	CMT: −16,9 µm ($p = 0,0084$) Extensión de intervalo: 46,3% AV estable (no mejora)	IOI estéril: 0,36%/inyección (2/548)
Biswas *et al*., 2025[7]	Retrospectivo multicéntrico 24 ojos refractarios *switch* AFL/BRO → FAR	Mejoría de BCVA: 0,66 → 0,27 logMAR ($p < 0,001$) CMT: −261,7 µm ($p < 0,0001$) Resolución FSR: 90,9%. Resolución FIR: 87,5%	No SAE oculares ni sistémicos reportados
Raimondi *et al*., 2024[10]	Retrospectivo *switch* AFL → FAR DMAEn refractaria	80% de mejoría anatómica significativa AV estable (no mejora)	Sin SAE reportados

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; BCVA: mejor agudeza visual corregida; BEV: bevacizumab; BRO: brolucizumab; CMT: grosor macular central (*central macular thickness*); DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario; DMAEn: degeneración macular asociada a la edad neovascular; FAR: faricimab; FIR: fluido intrarretiniano; FSR: fluido subretiniano; HRF: focos hiperreflectivos; IOI: inflamación intraocular; logMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución; RBZ: ranibizumab; SAE: evento adverso grave; SRHM: material hiperreflectivo subretiniano; TE: *treat and extend*; VCP: vasculopatía polipoidea.

(2026) en un estudio prospectivo de 30 pacientes. A los cuatro meses, el grupo de 8 mg mostró un CMT significativamente menor que el de 2 mg (260 ± 91 µm frente a 310 ± 60 µm, $p = 0,008$), una BCVA superior (0,38 ± 0,15 frente a 0,52 ± 0,07 logMAR, $p = 0,012$) y una mayor velocidad de secado retiniano en la fase inicial. No se registraron eventos adversos en ninguno de los grupos[15].

Kindo *et al*. (2026) evaluaron el *switch* a aflibercept 8 mg en 44 ojos que no lograban extender el intervalo más allá de 10 semanas con aflibercept 2 mg. Aflibercept 8 mg permitió la continuación del tratamiento en el 79,5% de los casos a seis meses, con extensión del intervalo pasando de siete a nueve semanas ($p < 0,001$), reducción del CMT ($p = 0,035$) y del FSR (74,3% → 37,1%, $p = 0,003$), con AV estable y ausencia completa de IOI. El 20,5% que discontinuó presentaba mayor refractariedad (intervalos más cortos y más tratamientos previos), lo que sugiere que el beneficio es limitado en los casos verdaderamente refractarios[16].

Bala *et al*. (2025), en la mayor cohorte disponible (219 ojos, >95% pretratados), confirmaron la estabilidad de la AV y la reducción significativa del CMT, aunque el 32% no logró mantener el intervalo mínimo de siete semanas; los ojos con menor carga de tratamiento previo respondieron mejor[17]. Sambhara *et al*. (2025), en 40 ojos, corroboraron la mayor duración entre tratamientos con preservación anatómica y visual[18] (Tabla 3).

Seguridad ocular de aflibercept 8 mg en vida real

A diferencia de los ensayos PULSAR y CANDELA, se han publicado datos de vida real que apuntan a un posible riesgo de IOI. Binder *et al*. (*JAMA Ophthalmol*, 2025) y Matsumoto *et al*. (*Jpn J Ophthalmol*, 2024) han documentado casos de vasculitis retiniana con aflibercept 8 mg, con un perfil que recuerda al de brolucizumab, si bien la frecuencia parece baja y los datos son aún insuficientes para establecer tasas precisas. No se han identificado señales de riesgo tromboembólico arterial adicional ni efecto significativo sobre la presión intraocular posinyección[19,20].

Comparativas entre fármacos de nueva generación: brolucizumab frente a faricimab

Con la aparición casi simultánea de brolucizumab, faricimab y aflibercept 8 mg, una pregunta clínica de creciente relevancia es si existen diferencias significativas entre estos nuevos agentes en condiciones de vida real. Hasta la fecha, los datos son limitados, pero ya existen estudios que comparan brolucizumab y faricimab.

Maruyama-Inoue *et al*. (2024) realizaron la primera comparación directa prospectiva entre brolucizumab y faricimab en 92 ojos *naïve*: brolucizumab mostró mayor y más rápida reducción del

Tabla 3. Resumen de los principales estudios de vida real sobre aflibercept 8 mg en degeneración macular asociada a la edad neovascular en comparación respecto al agente previo.

Estudio	Diseño/N	Eficacia	Seguridad
Rinaldi *et al*., 2026[15]	Prospectivo de 30 ojos AFL 2 mg frente a AFL 8 mg Cuatro meses, TE	Mayor reducción de CMT con AFL 8 mg Mejor BCVA con AFL 8 mg	No IOI ni SAE
Kindo *et al*., 2026[16]	Retrospectivo de 44 ojos *Switch* AFL 2 mg → 8 mg Seis meses, TE	Intervalo: 7 → 9 semanas ($p < 0,001$) CMT: –47 µm ($p = 0,035$) FSR: 74,3% → 37,1% ($p = 0,003$) AV estable	No IOI ni SAE
Bala *et al*., 2025[17]	Retrospectivo de 219 ojos (>95% pretratados) *Switch* a AFL 8 mg TE	AV estable (61,9 frente a 61,7 letras) Reducción de CMT significativa El 32% no logra intervalo ≥7 semanas Mejor respuesta en ojos menos tratados	No SAE Reportes aislados de IOI
Sambhara *et al*., 2025[18]	Retrospectivo de 40 ojos (36 pretratados) AFL 8 mg (*naïve* y *switch*) ≥6 meses de seguimiento	Mayor duración entre tratamientos AV preservada; mejora anatómica Más eficacia en *naïve* que en pretratados	Sin datos de IOI (serie pequeña)

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; CMT: grosor macular central (*central macular thickness*); FSR: fluido subretiniano; DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario; IOI: inflamación intraocular; SAE: evento adverso grave; RWE: evidencia del mundo real (*real-world evidence*); TE: *treat and extend*.

CMT y mejoría visual más rápida al primer mes ($p = 0,037$), pero sin diferencias significativas a los cuatro meses (p = 0,367), sugiriendo que la ventaja de brolucizumab es fundamentalmente la velocidad de respuesta inicial[21]. Kin *et al*. (2024) observaron en 35 ojos (*switch* desde aflibercept) una tendencia (no significativa) a mayor reducción del CMT con brolucizumab, sin diferencias en AV[22].

El estudio VISTA (Kilani *et al*., 2026), primera comparativa directa a largo plazo (48 semanas) en DMAEn mal respondedora con régimen *treat and extend* sin carga, confirmó una reducción más rápida del CMT con brolucizumab a las 12 semanas, pero resultados comparables en AV, anatomía e intervalos a las 48 semanas[23]. Los autores concluyen que ambas moléculas ofrecen resultados similares a largo plazo en ojos refractarios, y que la elección debe basarse principalmente en el perfil de riesgo de IOI del paciente.

Desde la perspectiva de la seguridad, la comparativa es inequívoca: brolucizumab presenta tasas de IOI del 2-5% y vasculitis retiniana de hasta el 1% en vida real, mientras que los datos de faricimab muestran IOI del 0,14-0,36% por inyección, sin casos atribuidos de vasculitis u oclusión vascular en los registros de mayor tamaño. Esta diferencia constituye el argumento más sólido para la elección de faricimab en la mayoría de los pacientes en la práctica clínica real (Tabla 4).

Fármacos biosimilares

Los biosimilares anti-VEGF representan una oportunidad significativa para mejorar el acceso al tratamiento de la DMAEn, especialmente en regiones con recursos sanitarios limitados. La literatura de vida real en esta indicación, aunque menos extensa que la de los fármacos de referencia, aporta evidencia de utilidad clínica creciente.

Ratra *et al*. (2021), con 202 pacientes tratados con Razumab® (biosimilar de ranibizumab), Lucentis® o bevacizumab, documentaron mejoras significativas de AV y CMT en los tres grupos sin diferencias entre ellos en ningún punto del seguimiento (hasta 24 meses), con un perfil de seguridad similar[24]. Chakraborty *et al*. (2023), con 164 ojos con DMAEn comparando Razumab® frente a Lucentis® bajo régimen de tres dosis + *pro re nata* (por razón necesaria), demostró reducciones comparables de BCVA (–0,12 frente a –0,10 logMAR) y CMT, concluyendo la no inferioridad del biosimilar[25].

El estudio FORCE (2025), multicéntrico con 1.230 pacientes y 3.595 inyecciones de FYB-201 (Ongavia®/Ranivisio®/Cimerli®), confirmó la mejoría de BCVA y la reducción de CMT en todas las indicaciones, siendo la DMAEn la principal (802 casos), sin nuevas preocupaciones de seguridad[26]. El registro ROSE Korea (Song *et al*., 2026) añade evidencia multicéntrica sobre la no inferioridad de biosimilares de ranibizumab en la práctica asistencial real[27] (Tabla 5).

En conjunto, los datos sugieren que los biosimilares de ranibizumab aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA presentan eficacia y seguridad comparables al fármaco innovador en condiciones de vida real. Su adopción progresiva en los sistemas sanitarios puede contribuir a mejorar el acceso al

Tabla 4. Estudios comparativos directos entre fármacos de nueva generación (brolucizumab frente a faricimab) en degeneración macular asociada a la edad neovascular en vida real.

Estudio	Diseño/N	Eficacia comparativa	Seguridad
Maruyama-Inoue *et al*., 2024[21]	Retrospectivo de 92 ojos *naïve* con BRO (42 ojos) frente a FAR (50 ojos)	BRO: mayor y más rápida reducción de CMT Mejoría visual más rápida a un mes ($p = 0,037$) pero sin diferencias a cuatro meses ($p = 0,367$)	Sin IOI en ambos grupos
Kin *et al*., 2024[22]	Retrospectivo de 35 ojos *switch* AFL a BRO (n = 20) o FAR (n = 15), a tres meses	Sin diferencias significativas en AV ni CMT	IOI: 2,4% BRO frente a 0% FAR No SAE en ningún grupo
Kilani *et al*., 2026[23] Estudio VISTA	Retrospectivo unicéntrico de DMAEn mal respondedora BRO frente a FAR, TE sin carga 12 semanas y 48 semanas	A 12 semanas: BRO con mayor reducción precoz de CMT A 48 semanas: resultados comparables en AV y anatomía Extensión de intervalos	No comunicadas diferencias de seguridad significativas

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; BRO: brolucizumab; CMT: grosor macular central (*central macular thickness*); DMAEn: degeneración macular asociada a la edad neovascular; FAR: faricimab; IOI: inflamación intraocular; RWE: evidencia del mundo real (*real-world evidence*); SAE: evento adverso grave; TE: *treat and extend*.

Tabla 5. Resumen de los principales estudios comparativos en vida real sobre biosimilares inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial en degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Estudio	Diseño/N/fármaco	Resultados principales
Ratra *et al.*, 2021[24]	Retrospectivo de 202 pacientes con Razumab® frente a Lucentis® frente a BEV DMAEn + EMD, 3-24 meses	Sin diferencias significativas entre los tres agentes en eficacia ni seguridad Nº de inyecciones: Lucentis® 6,68, BEV 6,4, Razumab® 4,7
Chakraborty *et al.*, 2023[25]	Retrospectivo de 164 ojos con DMAEn Razumab® frente a Lucentis®	AV y CMT similares en ambos grupos Reducción de FIR y FSR comparable
Sharma *et al.*, 2025[26]	Retrospectivo multicéntrico de 1.230 pacientes, 3.595 inyecciones de FYB-201 (Ongavia®/Cimerli®/Ranivisio®) DMAEn, EMD, OVR	Mejora de BCVA y reducción de CMT en todas las indicaciones

AFL: aflibercept; AV: agudeza visual; BCVA: mejor agudeza visual corregida; BEV: bevacizumab; CMT: grosor macular central (*central macular thickness*); DMAEn: degeneración macular asociada a la edad neovascular; EMD: edema macular diabético; FIR: fluido intraretiniano; FSR: fluido subretiniano; OVR: oclusión venosa retiniana; RBZ: ranibizumab.

tratamiento y la sostenibilidad de los programas de inyecciones intravítreas. Los datos sobre biosimilares de aflibercept son aún muy preliminares y no permiten extraer conclusiones sólidas.

Conclusiones

La RWE muestra que los fármacos clásicos mantienen una eficacia funcional globalmente comparable en la práctica clínica habitual, donde los factores socioeconómicos y el acceso al tratamiento condicionan de forma determinante los resultados finales.

Entre los agentes de nueva generación, faricimab ofrece el mejor equilibrio entre eficacia, durabilidad y seguridad, mientras que brolucizumab presenta señales de IOI que no deben ignorarse y que condicionan su posicionamiento clínico. En cuanto a aflibercept 8 mg, los datos de vida real son prometedores, pero aún escasos.

Los biosimilares de ranibizumab muestran eficacia y seguridad comparables al fármaco innovador, con potencial de mejorar el acceso al tratamiento y la sostenibilidad del sistema sanitario.

En conjunto, la RWE subraya que la selección del agente óptimo para cada paciente con DMAEn debe integrar de forma individualizada los datos de eficacia, el perfil de seguridad ocular y sistémica, y las circunstancias del paciente y del entorno asistencial.

Puntos clave

- Los fármacos clásicos presentan eficacia funcional globalmente comparable en la práctica real. Aflibercept muestra ventaja consistente sobre bevacizumab, sin diferencias significativas con ranibizumab, si bien los factores socioeconómicos y el acceso al tratamiento condicionan de forma determinante los resultados finales.
- Brolucizumab presenta mayor potencia de secado retiniano e intervalos más prolongados, pero los estudios de vida real documentan tasas de IOI del 3-5% y vasculitis retiniana del 0,3-0,9%, con potencial de pérdida visual permanente. Su uso requiere una selección rigurosa y vigilancia estrecha.
- Faricimab ofrece equilibrio entre eficacia, durabilidad y seguridad. Los estudios confirman ganancias visuales en *naïve*, estabilización en pretratados, extensión real de intervalos y bajas tasas de IOI. En comparativa directa con brolucizumab, los resultados a largo plazo son similares, con perfil de seguridad claramente superior.
- Aflibercept 8 mg permite extender los intervalos en ~80% de los pacientes en los que no se lograba la extensión con la dosis estándar. Los datos de vida real son aún escasos y existen reportes de IOI que no deben ignorarse.
- Los biosimilares de ranibizumab muestran en condiciones de vida real una eficacia y seguridad comparables a las del fármaco innovador. Su incorporación progresiva podría suponer una mejora del acceso al tratamiento y la sostenibilidad del sistema sanitario.

Bibliografía

1. Lee YJ, Kang S, Won JY, Roh YJ, Ra H, Lee M, *et al*. Real-world visual acuity outcomes for patients with naïve neovascular age-related macular degeneration treated with aflibercept, ranibizumab, or bevacizumab in the Republic of Korea. *PLoS One*. 2024;19(10):e0310381.
2. Berco E, Kozlov Y, Ostrovsky M, Tuli R, Lee TKM, Samocha K, *et al*. Comparative Real-World Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Multicenter Retrospective Study. *Ophthalmologica*. 2026;249(1):50-60.

3. Carrasco J, Pietsch GA, Nicolas MP, Koerber C, Bennison C, Yoon J. Real-World Effectiveness and Real-World Cost-Effectiveness of Intravitreal Aflibercept and Intravitreal Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Adv Ther*. 2020;37(1):300-15.
4. Teper S, Ledwoń D, Romaniszyn-Kania P, Sendecki A, Tuszy A, Nycz J, *et al*. Twelve-Month Outcomes of Anti-VEGF Therapy for nAMD with Brolucizumab, Aflibercept, and Ranibizumab in the Polish National Registry: A Multicenter Database Study. *J Clin Med*. 2025;14(19):6771.
5. Yang CC, Weng CC, Chou YB, Huang YM, Lin TC, Chen SJ, *et al*. Early anatomical outcomes of faricimab vs aflibercept 2 mg in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy: A head-to-head comparative study in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2026;89(1):54-60.
6. Stewart C, Bhangu JS, Swarnkar PK, Rifat M, Khalid S, Al-Janabi A, *et al*. Real-World Outcomes of Switching to Faricimab in Treatment-Experienced and Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Single-Centre Retrospective Study. *Clin Ophthalmol*. 2026;20:591029.
7. Biswas RK, Sheth JU, Shrivastava V, Kaur J, Sinha S, Pal SS, *et al*. Faricimab for Refractory Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Retrospective Real-World Evidence from India. *Clin Ophthalmol*. 2025;19:3881-7.
8. Neo EZO, Liang KWO, Toh ZH, Tan ABY, Choy DMY, Zhou W, *et al*. Real world outcomes of faricimab in treatment resistant neovascular age-related macular degeneration among Asian patients. *Sci Rep*. 2025;15(1):33672.
9. Borchert GA, Kiire CA, Stone NM, Akil H, Gkika T, Fischer MD, *et al*. Real-world six-month outcomes in patients switched to faricimab following partial response to anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular oedema. *Eye*. 2024;38(18):3569-77.
10. Raimondi R, Felfeli T, Bogdanova-Bennet A, Varma D, Habib M, Kotagiri A, *et al*. Outcomes of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration switched from aflibercept to faricimab. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(6):537-44.
11. Ng B, Kolli H, Ajith Kumar N, Azzopardi M, Logeswaran A, Buensalido J, *et al*. Real-World Data on Faricimab Switching in Treatment-Refractory Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Life*. 2024;14(2):193.
12. Jeong A, Liang H, Baek SC, Sagong M. Real-World Efficacy and Durability of Faricimab in Aflibercept-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med*. 2025;14(15):5412.
13. Nasimi N, Nasimi S, Grauslund J, Vergmann AS, Subhi Y. Real-world efficacy of intravitreal faricimab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Int J Retina Vitreous*. 2024;10(1):48.
14. Saito M, Imaizumi K. Two-year results of switching to intravitreal administration of faricimab in patients with aflibercept-refractory neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2025;15(1):30699.
15. Rinaldi M, Cennamo G, Concilio M, Corvino G, Riccardo A, Nubi R, *et al*. Aflibercept 8 mg in Neovascular AMD-A Fast-Drying Anti-VEGF Drug: A Prospective Morpho-Functional Pilot Study. *Ophthalmol Ther*. 2026;15(2):677-87. doi: 10.1007/s40123-025-01296-8.
16. Kindo H, Morizane Hosokawa M, Ouchi C, Matoba R, Morita T, Hayashi J, *et al*. Real-world six-month outcomes after switching from aflibercept 2 mg to aflibercept 8 mg for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2026;70(3):649-55. doi: 10.1007/s10384-026-01329-0.
17. Bala S, Barbosa GCS, Mohan N, Srivastava SK, Kaiser PK, Sastry A, *et al*. Initial functional and anatomical outcomes of high-dose aflibercept 8 mg in exudative neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(8):756-66.
18. Sambhara D, Vakharia P, Eichenbaum DA. Real-world efficacy and safety of 8 mg aflibercept in neovascular AMD: a case series. *BMJ Open Ophthalmol*. 2025;10(1):e002091.
19. Binder KE, Bleidißel N, Charbel Issa P, Maier M, Coulibaly LM. Noninfectious intraocular inflammation after intravitreal aflibercept. *JAMA Ophthalmol*. 2025;143(6):499-506.
20. Matsumoto H, Hoshino J, Numaga S, Mimura K, Asatori Y, Akiyama H. Retinal vasculitis after intravitreal aflibercept 8 mg for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2024;68(5):531-537. doi: 10.1007/s10384-024-01107-w.
21. Maruyama-Inoue M, Yanagi Y, Inoue T, Kadonosono K. Comparison of functional and morphologic changes between brolucizumab and faricimab in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(2):589-99.
22. Kin A, Mizukami T, Ueno S, Mishima S, Shimomura Y. Short-term comparison of switching to brolucizumab or faricimab from aflibercept in neovascular AMD patients. *Medicina*. 2024;60(7):1170.
23. Kilani A, Vogt D, Moysidi V, Assaf A, Wolf A, Vounotrypidis E. VEGF-inhibitor switch trial in poor-responsive neovascular age-related macular degeneration: assessing brolucizumab vs. faricimab: VISTA study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2026;264(5):1507-15. doi: 10.1007/s00417-025-07091-2.
24. Ratra D, Roy K, Giridhar S, Madaan S; Sankara Nethralaya Vitreoretinal Study Group. Comparison Between Ranibizumab Biosimilar, Innovator Ranibizumab and Bevacizumab in a Real-World Situation. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(1):135-49.
25. Chakraborty D, Mondal S, Boral S, Das A, Sinha TK, Majumdar S, *et al*. Biosimilar versus InnovAtor MoLecule of RAnibizumab in Neovascular Age-Related MaCular DEgeneration (The BALANCE Trial): Real-World Evidence. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:1067-76.
26. Sharma A, Nicholson L, Vazquez-Alfageme C, Sivagnanavel V, Fausto R, Soare MC, *et al*. FYB-201 Biosimilar ranibizumab (Ongavia/Ranivisio/Cimerli) Efficacy and Safety in Clinical Settings – FORCE study. *Eye*. 2025;39(17):3129-34. doi: 10.1038/s41433-025-04030-7.
27. Song JR, Park UC, Lee CS, Cho JJ, Kim JY, Baek SC, *et al*. Real-world outcomes of ranibizumab biosimilars in various retinal diseases: a Korean multi-center experience-ROSE Korea study. *Sci Rep*. 2026(1);16:4220.