Ranibizumab
Ranibizumab

A. Baldaquí-Baeza, A. Parrado-Carrillo, S. Khaouly-Alonso, L. Gutuleac, V. Poposky, I. Alarcón-Valero

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):197-203
doi: 10.18176/annalsoftal.0068

Resumen

Ranibizumab (RBZ), un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que neutraliza el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), revolucionó el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn). Ensayos pivotales como MARINA y ANCHOR demostraron su capacidad no solo para prevenir la pérdida de visión, sino para mejorar la agudeza visual media. Sin embargo, la evidencia en vida real revela una disparidad en los resultados visuales, debido a la alta carga asistencial y al infratratamiento. En este contexto, el desarrollo de biosimilares de RBZ tiene como objetivo mejorar la sostenibilidad económica y ampliar el acceso al tratamiento, mientras que los sistemas de liberación prolongada, como el *port delivery platform* (PDP), buscan reducir la frecuencia de las inyecciones intravítreas y mantener una eficacia clínica comparable.

Palabras clave: Ranibizumab. Degeneración macular asociada a la edad. Anti-VEGF. Vida real. Biosimilar.

Resum

Ranibizumab (RBZ), un fragment d'anticòs monoclonal humanitzat que neutralitza el factor de creixement endotelial vascular A (VEGF-A), va revolucionar el tractament de la degeneració macular associada a l'edat neovascular (DMAEn). Assajos clínics pivotals com MARINA i ANCHOR van demostrar la seva capacitat no només per prevenir la pèrdua de visió, sinó per millorar l'agudesa visual mitjana. No obstant això, l'evidència en vida real revela una disparitat en els resultats visuals a causa de l'alta càrrega assistencial i l'infratractament. En aquest context, el desenvolupament de biosimilars de RBZ té com a objectiu millorar la sostenibilitat econòmica i ampliar l'accés al tractament, mentre que els sistemes d'alliberament prolongat, com el *port delivery platform* (PDP), busquen reduir la freqüència de les injeccions intravítries i mantenir una eficàcia clínica comparable.

Paraules clau: Ranibizumab. Degeneració macular associada a l'edat. Anti-VEGF. Vida real. Biosimilar.

Abstract

Ranibizumab (RBZ), a humanized monoclonal antibody fragment that neutralizes vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), revolutionized the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Pivotal trials such as MARINA and ANCHOR demonstrated its ability not only to prevent vision loss but to improve mean visual acuity. However, real-world evidence reveals a disparity in visual outcomes due to the high treatment burden and undertreatment. In this context, the development of RBZ biosimilars aims to improve economic sustainability and expand access to treatment, whereas sustained-release delivery systems, such as the port delivery platform (PDP), seek to reduce the frequency of intravitreal injections while maintaining comparable clinical efficacy.

Keywords: Ranibizumab. Age-related macular degeneration. Anti-VEGF. Real-world evidence. Biosimilar.

4.1. Ranibizumab
Ranibizumab

A. Baldaquí-Baeza, A. Parrado-Carrillo, S. Khaouly-Alonso, L. Gutuleac, V. Poposky, I. Alarcón-Valero

Servicio de Oftalmología. Hospital del Mar (Centro Esperança). Barcelona.

Correspondencia:
Anna Baldaquí-Baeza
E-mail: annamaria.baldaqui.baeza@hmar.cat

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad es la principal causa de ceguera irreversible en personas mayores de 50 años en los países desarrollados. Su forma neovascular se caracteriza por el crecimiento de vasos sanguíneos anómalos que causan exudación, hemorragia y pérdida rápida de la visión central. El VEGF-A es el principal mediador de esta angiogénesis patológica y del aumento de la permeabilidad vascular[1].

Antes de la aparición de los fármacos inhibidores del VEGF (anti-VEGF), el tratamiento de la DMAEn se basaba principalmente en la fotocoagulación láser y la terapia fotodinámica con verteporfina. La fotocoagulación láser solo era útil en casos seleccionados, ya que podía destruir tejido retiniano sano y no era aplicable a lesiones subfoveales. La terapia fotodinámica con verteporfina, aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2000, permitía tratar lesiones subfoveales, pero solo ralentizaba la pérdida visual y rara vez mejoraba la agudeza visual[1,2].

El cambio fundamental ocurrió con la aparición de los fármacos anti-VEGF de administración intravítrea, puesto que la DMAEn pasó de ser una enfermedad inevitablemente invalidante a una patología crónica tratable. El RBZ, aprobado por la FDA el 30 de junio de 2006 para el tratamiento de la DMAEn, es un fragmento de anticuerpo monoclonal (Fab) recombinante y humanizado diseñado para unirse y neutralizar todas las isoformas activas del VEGF-A. Al carecer de la región Fc, su tamaño es menor al anticuerpo monoclonal completo (48 kDa), lo que facilita la penetración a través de las capas retinianas[2].

Los biosimilares de RBZ comenzaron a aparecer en el mercado mundial a partir de 2015, con Razumab® (Intas Pharmaceuticals, India) como el primer biosimilar aprobado para uso oftálmico[3]. Un biosimilar se define como la réplica de un fármaco biológico una vez ha vencido la patente de este. Se caracteriza por poseer propiedades físicas, químicas y biológicas muy similares a las del fármaco de referencia, aunque, por el proceso de producción, no pueden obtenerse dos moléculas idénticas. Sin embargo, dicha variabilidad se mantiene en unos rangos muy estrictos, de manera que no se espera que existan diferencias clínicamente significativas con respecto al fármaco de referencia. Así pues, los fármacos biosimilares se benefician de todo el conocimiento previo de eficacia y seguridad que existe acerca de la molécula del fármaco de referencia, y los ensayos clínicos van dirigidos a probar la biosimilitud con respecto a dicho fármaco (estudios de comparabilidad). Es importante destacar que, una vez demostrada la biosimilitud, el fármaco biosimilar puede salir al mercado con las mismas indicaciones previamente aprobadas para el fármaco de referencia, incluida la indicación para DMAEn en el caso de los biosimilares de RBZ[4].

El motivo principal por el que se lleva a cabo el desarrollo de fármacos biosimilares es porque constituyen una alternativa más

accesible y económica que el fármaco biológico de referencia[4]. En nuestro país, a fecha de redacción de este capítulo (julio de 2026), existen varios biosimilares de RBZ aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): FYB201 (Ranivisio®), XSB-001 (Ximluci®), SB11 (Byooviz®), QL1205 (Rimmyrah®), LUBT010 (Ranluspec®).

Por otra parte, el PDP con RBZ (comercializado como Susvimo®, de Genentech, Inc.) es un sistema de administración de fármacos aprobado por la FDA que proporciona liberación continua de RBZ para el tratamiento de enfermedades retinianas. El PDP es un implante ocular permanente, rellenable, que se inserta quirúrgicamente y proporciona liberación continua de RBZ mediante difusión pasiva a través de un elemento de control de liberación. El dispositivo se rellena cada seis meses, pudiendo realizarse el relleno en consulta o en una sala limpia. El dispositivo fue aprobado inicialmente en octubre de 2021 para DMAEn y, tras mejoras en el dispositivo y el proceso de manufactura, recibió la aprobación actualizada de la FDA en julio de 2024[5,6]. El PDP será presentado de forma más amplia en capítulos posteriores de la monografía.

Resultados de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos de fase III que sentaron evidencia sobre RBZ fueron los estudios MARINA y ANCHOR. Por un lado, el estudio MARINA comparó eficacia y seguridad de RBZ intravítreo mensual frente a placebo en pacientes con neovascularización coroidea mínimamente clásica u oculta. A los 12 meses, el 94,5% de los pacientes tratados con 0,3 mg y el 94,6% tratados con 0,5 mg perdieron menos de 15 letras de agudeza visual, frente al 62,2% del grupo control. Además, entre el 25 y el 34% de los tratados ganaron 15 o más letras, un hito nunca alcanzado por terapias previas[1]. Por otro lado, el estudio ANCHOR comparó RBZ frente a terapia fotodinámica en lesiones predominantemente clásicas, demostrando la superioridad del anti-VEGF en la mejora de la agudeza visual[2] (Figura 1).

Los estudios HORIZON y SEVEN-UP, que describieron los resultados del tratamiento con RBZ durante cuatro y siete años respectivamente, confirmaron el buen perfil de seguridad a largo plazo[8,9].

No obstante, los resultados de los ensayos clínicos pivotales MARINA y ANCHOR se obtenían a base de reinyecciones mensuales, en pautas de tratamiento crónicas que podían prolongarse durante años. Es por ello que en los últimos años se ha evolucionado hacia pautas de tratamiento que permitan mantener los resultados de eficacia y seguridad, intentando reducir el número de inyecciones y de visitas[10].

El estudio PRONTO fue el primero en abordar el régimen a demanda o *pro re nata* (PRN), demostrando que dicho régimen fue no inferior en términos de agudeza visual respecto a los ensayos clínicos de referencia con RBZ, con menor necesidad de inyecciones, pero sin reducir el número de visitas[11]. El estudio TREND fue el primero en validar el régimen *treat and extend* (TE), demostrando su no inferioridad frente a las inyecciones mensuales en términos de estabilidad visual, reduciendo significativamente la carga de inyecciones y visitas[12].

En cuanto a los fármacos biosimilares de RBZ, los ensayos clínicos de fase III demostraron una equivalencia terapéutica entre los biosimilares y el RBZ de referencia[13,14]. El estudio COLUMBUS-AMD

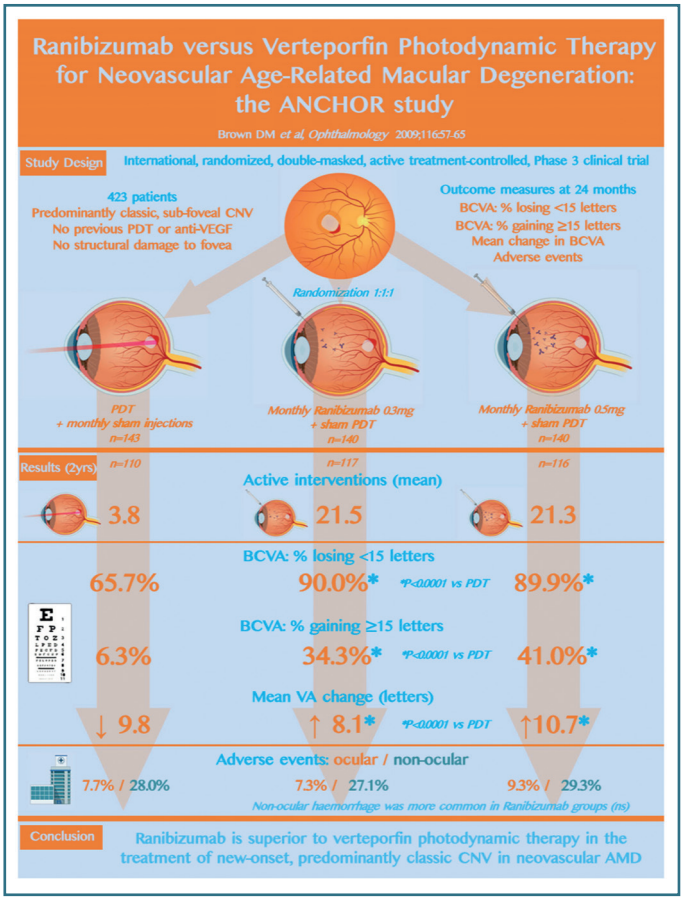


Figura 1. Infografía representativa del diseño de estudio, resultado y conclusiones del estudio ANCHOR[7].

fue el ensayo pivotal de fase III que llevó a la aprobación de SB11 (Byooviz®) como el primer biosimilar de RBZ aprobado por la FDA (en septiembre de 2021) y por la Comisión Europea (agosto de 2021). Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos (aleatorización 1:1 a inyección intravítrea de SB11 o RBZ de referencia, 0,5 mg, cada cuatro semanas, hasta la semana 48). No se observaron cambios significativos respecto a la mejor agudeza visual corregida (BCVA) media, grosor retiniano central en tomografía de coherencia óptica, complicaciones ni inmunogenicidad[14]. Por otra parte, el ensayo pivotal para la aprobación de FYB201 (Ranivisio®) tuvo un diseño muy similar y unos resultados comparables, sin cambios significativos en ambos grupos respecto a BCVA ni perfil de seguridad hasta la semana 48[13].

Un metaanálisis Cochrane de 2024 que incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados con 3.814 participantes y diferentes biosimilares de RBZ mostró que los biosimilares anti-VEGF resultaron en poca o ninguna diferencia comparados con los productos de referencia en cambios de agudeza visual a las 8-12 semanas de tratamiento (diferencia media de –0,55 letras ETDRS, intervalo de confianza [IC] del 95%: de –1,17 a 0,07) y en la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras a las 24-48 semanas (con un riesgo relativo de 0,99 y un IC del 95%: 0,98-1,01)[3].

Resultados en vida real

Pese a los excelentes resultados de los estudios pivotales sobre los que se basaba la aprobación de RBZ, existe la problemática de que los resultados de los ensayos clínicos no son siempre extrapolables a la práctica clínica real. Esto obedece a varios motivos, entre ellos, que los ensayos clínicos se desarrollan en un entorno altamente controlado, con unos criterios de inclusión y exclusión rígidos y con una frecuencia alta de visitas y reinyecciones; condiciones que, por las limitaciones de los sistemas sanitarios, no se traducen a las que encontramos en la práctica clínica real[5,15,16].

El primer estudio en vida real de RBZ fue el Report 1 del *Writing Committee for the United Kingdom Age-Related Macular Degeneration Electronic Medical Record Users Group*, un estudio multicéntrico realizado a partir de la base de datos de DMAEn nacional inglesa. Se incluyeron 12.951 ojos de 11.135 pacientes de 14 centros de Reino Unido. Como protocolo de tratamiento, en todos los pacientes se llevó a cabo una dosis de carga de tres inyecciones mensuales de RBZ seguido de una pauta PRN. Se recogieron datos de edad, BCVA y número de inyecciones. Se observó que los resultados visuales del mundo real no igualaron los de los ensayos clínicos aleatorizados MARINA y ANCHOR, con una cantidad sustancialmente menor de inyecciones y visitas hospitalarias[17].

El estudio LUMINOUS, con un diseño prospectivo global de resultados de práctica clínica real en el que participaron hasta 42 países, y en el que se llegaron a recabar datos de más de 22.000 pacientes con DMAEn, reportó una ganancia media de +3,1 letras a un año, con una media de 5 inyecciones y 8,8 visitas de seguimiento. Una vez más, fueron buenos resultados, pero inferiores a los observados en los ensayos clínicos. Los pacientes con peor agudeza visual basal (<23 letras) obtuvieron mayores beneficios (ganancia de 12,6 letras), mientras que aquellos con mejor visión basal (≥74 letras) obtuvieron peores resultados (–3,0 letras)[18].

Cabe destacar que los resultados varían significativamente según el régimen de tratamiento. Algunos estudios muestran que con el régimen de TE, los pacientes pueden ganar en práctica clínica real una media de +8,8 letras ETDRS al año (IC del 95%: 5,8-11,8), +6,7 letras a los dos años, y +5,4 letras a tres años. En contraste, con el régimen PRN, las ganancias fueron menores: +3,5 letras al año (IC del 95%: 2,0-5,0), +1,3 letras a los dos años, y –1,9 letras a tres años. En cuanto al número de inyecciones, los pacientes con TE recibieron una media de 6,9 inyecciones en el primer año frente a 4,7 con PRN, con un menor número de visitas (7,6 frente a 9,2). Además, los pacientes que recibieron >6 inyecciones al año lograron mejores resultados visuales (+3,7 letras) comparado con aquellos que recibieron 3-6 inyecciones (+3,3 letras) o <3 inyecciones (+1,6 letras)[5].

Así pues, de los resultados comentados previamente, se deduce que diferencias principales respecto a los ensayos pivotales se debieron principalmente al infratratamiento derivado de una menor frecuencia de inyecciones y visitas, lo que resultó en una menor ganancia visual, aunque la mayoría de los pacientes mantuvieron estable la agudeza visual y se evitó la pérdida visual severa. En práctica clínica real, el porcentaje de pacientes que ganaron ≥15 letras fue menor que en los ensayos (19% frente al 30-40% en ensayos clínicos), pero la proporción que evitó una pérdida moderada de visión fue alta (89% a tres años)[5,15,17].

En cuanto a los efectos adversos, la tasa de eventos graves como endoftalmitis fue baja (<0,026%, 17 de 66.176 inyecciones), y

los principales efectos adversos observados fueron: hemorragia conjuntival, dolor ocular, aumento de presión intraocular e incremento de miodesopsias. Los eventos sistémicos graves, como tromboembolismo arterial, fueron raros y similares a los reportados en los ensayos clínicos[5].

Los estudios de práctica clínica real realizados con biosimilares de RBZ han confirmado los datos mostrados en los estudios de comparación. El estudio a mayor escala es el denominado ROSE Korea Study, un estudio retrospectivo multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de dos biosimilares de RBZ (Amelivu® y LucenBS®, no comercializados en Europa) en cinco centros de Corea del Sur entre mayo 2022 y octubre 2024, con un total de 1.153 ojos tratados. Ambos biosimilares mostraron una eficacia similar en cuanto a BCVA y a grosor retiniano central respecto al fármaco de referencia[19].

En Europa, el estudio FORCE, un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó 1.230 pacientes que habían recibido 3.595 inyecciones de FYB201 (comercializado como Ongavia® en Reino Unido, Cimerli® en Estados Unidos y Ranivisio® en Europa) mostró agudeza visual estable (de 0,57 ± 0,21 a 0,56 ± 1,8 logMAR, $p = 0,84$) y reducción significativa del grosor retiniano central (de 260,5 ± 141,8 µm a 211,4 ± 113,2 µm, $p = 0,0001$), con solo 0,24% de eventos adversos oculares, resultados similares a los obtenidos con el fármaco de referencia[20].

En España también se han realizado trabajos de comparación de resultados en práctica clínica real en pacientes tratados con biosimilar de RBZ. En el 55º congreso de la Sociedad Catalana d'Oftalmologia (SCOFT) del año 2024 se presentaron resultados a 12 meses de pacientes con DMAEn en los que se había realizado *switch* de RBZ de referencia a fármaco biosimilar (Ranivisio®), en el que se concluyó que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a BCVA ni en cuanto a actividad de membrana neovascular objetivada en tomografía de coherencia óptica.

Discusión

La aparición de RBZ como tratamiento intravítreo supuso una revolución en el paradigma terapéutico de la DMAEn. La eficacia encontrada en los ensayos clínicos fase III MARINA y ANCHOR consiguió desbancar las opciones terapéuticas existentes previamente, aportando unos resultados de agudeza visual muy superiores, con un muy buen perfil de seguridad a largo plazo.

En práctica clínica real, los resultados observados se mantuvieron favorables, pero no en la misma medida que en los ensayos clínicos de fase III. Dichas diferencias pueden atribuirse, sobre todo, al infratratamiento observado en práctica clínica real. La imposibilidad de mantener pautas fijas mensuales debido a la gran carga asistencial en las consultas de retina, las frecuentes visitas de monitorización y de tratamiento y el aumento de la prevalencia de DMAEn debido a un envejecimiento generalizado de la población, supuso una disminución importante en el número de inyecciones intravítreas realizadas en los pacientes, lo que puede explicar las diferencias en cuanto a BCVA[5,16].

Por este motivo han emergido pautas de tratamiento individualizadas, como PRN o TE, habiéndose consolidado esta última en la práctica clínica habitual de muchos centros, por mantener resultados de agudeza visual, pero con una individualización del tratamiento que comporta un menor número de inyecciones y visitas.

Los estudios realizados con RBZ en práctica clínica real en España son concordantes con los datos que obtenemos en otros países. El grupo de trabajo Fight Retinal Blindness! evaluó los resultados visuales del tratamiento con anti-VEGF utilizando una plataforma web validada de recogida de datos a nivel nacional en pacientes con DMAEn en tratamiento con diferentes fármacos intravítreos, incluido RBZ. Los resultados obtenidos fueron similares a los resultados en práctica clínica real de otras cohortes internacionales, con el añadido de que representan una medición de la calidad de la atención prestada a nivel nacional y establecen un punto de referencia para la gestión clínica de la DMAEn a nivel de país[21].

La evolución del tratamiento con RBZ se dirige hacia la sostenibilidad. Los biosimilares, a pesar de que facilitan el acceso universal al fármaco, especialmente debido a la reducción de los costes[3,16], no contribuyen a la reducción del número de inyecciones necesarias en el tratamiento de la DMAEn. Además, este fármaco compite actualmente con moléculas más potentes que están demostrando eficacia en cuanto a prolongación de intervalos de tratamiento en pauta TE y disminución del número de inyecciones, con la disminución de la carga asistencial que conlleva. Por tanto, aún está por esclarecer cuál será el papel de los biosimilares de RBZ en un escenario terapéutico en constante evolución.

Conclusión

RBZ sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento de la DMAEn. Si bien los ensayos clínicos demostraron un potencial de mejora visual sin precedentes, el desafío actual reside en conseguir mantener dicho efecto a largo plazo, compitiendo con nuevas moléculas de mayor duración. La llegada de los biosimilares mejora el acceso universal al tratamiento intravítreo y la eficiencia económica del mismo, mientras que sistemas de liberación prolongada, como el PDP, prometen reducir la carga asistencial manteniendo niveles terapéuticos constantes de fármaco en la cavidad vítrea.

Puntos clave

- Ranibizumab neutraliza todas las isoformas del VEGF-A y mejora significativamente la visión en pacientes con DMAEn, según los ensayos pivotales.
- Existe una brecha de eficacia entre los ensayos clínicos y la práctica real debido a la alta carga de tratamiento y al infratratamiento.
- Los biosimilares de ranibizumab ofrecen eficacia y seguridad equivalentes al fármaco de referencia con un coste menor.

Bibliografía

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, *et al*. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31. doi: 10.1056/NEJMoa054481.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, *et al*. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44. doi: 10.1056/NEJMoa062655.
3. Sunaga T, Maeda M, Saulle R, Ng SM, Sato MT, Hasegawa T, *et al*. Anti-vascular endothelial growth factor biosimilars for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;6(6):CD015804. doi: 10.1002/14651858.CD015804.pub2.
4. Agencia Europea de Medicamentos; Comisión Europea. *Los biosimilares en la UE: guía informativa para profesionales sanitarios*. [Internet]. Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2019. [Citado 2026 Feb 24]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medBiologicos/biosimilares/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
5. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye*. 2016;30(2):270-86. doi: 10.1038/eye.2015.217. Erratum in: *Eye*. 2016;30(11):1526. doi: 10.1038/eye.2016.202.
6. U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration. [Actualizado 15 Mar 2026; citado 29 Mar 2026]. Susvimo (ranibizumab injection). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/
7. Yusuf IH, Henein C, Sivaprasad S. Infographic: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: the ANCHOR study. *Eye*. 2024;38(Suppl 2):39-40. doi: 10.1038/s41433-023-02397-z.
8. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, *et al*. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175-83. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.016.
9. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046.
10. Zhao X, Meng L, Chen Y. Comparative efficacy and safety of different regimens of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021;11(2):e040906. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040906.
11. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, *et al*. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2009.01.024.
12. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J, *et al*. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology*. 2018;125(1):57-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.014.
13. Holz FG, Oleksy P, Ricci F, Kaiser PK, Kiefer J, Schmitz-Valckenberg S, *et al*. Efficacy and Safety of Biosimilar FYB201 Compared with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2022;129(1):54-63. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.031.
14. Woo SJ, Veith M, Hamouz J, Ernest J, Zalewski D, Studnicka J, *et al*. Efficacy and Safety of a Proposed Ranibizumab Biosimilar Product vs a Reference Ranibizumab Product for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(1):68-76. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.5053.
15. Michalova K, Wickremasinghe SS, Tan TH, Chang A, Harper CA, Downie JA, *et al*. Ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to clinical practice. *Eye*. 2009;23(8):1633-40. doi: 10.1038/eye.2009.175.
16. Chatzimichail E, Pfau K, Gatzioufas Z, Panos GD. Ranibizumab Biosimilars in Treating Retinal Disorders: A Cost-Effective Revolution? *Drug Des Devel Ther*. 2024;18:365-74. doi: 10.2147/DDDT.S457303.
17. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1092-101. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.031.

18. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, Yang Y, Ohji M, Dai H, *et al*. Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: Results From LUMINOUS, a Global Real-World Study. *Retina*. 2020;40(9):1673-85. doi: 10.1097/IAE.0000000000002670.

19. 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;16(1):4220. doi: 10.1038/s41598-025-34325-4.

20. 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.

21. Zarranz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Sararols L, Garay-Aramburu G, Puzo M, *et al*. Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(3):312-24. doi: 10.1111/ceo.14054.