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

X. Garrell Salat, A. Anduaga, A. Goñi Guarro, L. Sararols Ramsay

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):289-296
doi: 10.18176/annalsoftal.0081

Resumen

Las terapias inhibidoras del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) presentan una eficacia visual comparable entre los agentes clásicos (aflibercept, ranibizumab y bevacizumab), aunque el aflibercept destaca por una mayor reducción inicial del grosor macular frente a sus competidores. La introducción de nuevas moléculas permite mejorar la respuesta en pacientes refractarios y reducir la carga asistencial.
Respecto los fármacos nuevos, faricimab ha demostrado una mayor potencia en la reducción del grosor central de la retina y una mayor durabilidad en comparación con aflibercept 2 mg. Por su parte, aflibercept 8 mg logra mantener la agudeza visual (AV) extendiendo los intervalos de tratamiento respecto a la dosis convencional. Brolucizumab ofrece una respuesta anatómica superior a aflibercept, con una mayor tasa de éxito en el secado macular, aunque su uso está condicionado por un mayor riesgo de inflamación intraocular. En conjunto, la principal diferenciación entre fármacos no radica en la ganancia visual, sino en la capacidad de control anatómico y en la extensión de los tiempos de tratamiento.
Por otro lado, el implante de dexametasona ofrece una mejoría funcional y anatómica precoz, especialmente relevante a corto plazo y en casos de respuesta insuficiente a anti-VEGF, donde contribuye a la estabilización visual, siendo el momento del *switch* un factor clave para optimizar sus resultados.

Palabras clave: Edema macular diabético. Terapias anti-VEGF. Implante de dexametasona. Evidencia en vida real. Faricimab. Aflibercept 8 mg.

Resum

Les teràpies inhibidores del factor de creixement vascular endotelial (anti-VEGF) presenten una eficàcia visual comparable entre els agents clàssics (aflibercept, ranibizumab i bevacizumab), tot i que l'aflibercept destaca per una reducció inicial més gran del gruix macular central (GMC) en comparació als seus competidors. La introducció de noves molècules permet millorar la resposta a pacients refractaris i reduir la càrrega assistencial.
Respecte els nous fàrmacs, faricimab ha demostrat una potència més gran en la reducció del GMC i una major durabilitat en comparació amb aflibercept 2 mg. Per la seva banda, aflibercept 8 mg aconsegueix mantenir l'agudesa visual (AV) estenent els intervals de tractament respecte a la dosi convencional. Brolucizumab ofereix una resposta anatòmica superior a aflibercept, amb una taxa d'èxit més elevada en la resolució del fluid macular, encara que el seu ús està condicionat per un risc més alt d'inflamació intraocular. En conjunt, la principal diferenciació entre fàrmacs no rau en el guany visual, sinó en la capacitat de control anatòmic i en l'extensió dels intervals de tractament.
D'altra banda, l'implant de dexametasona ofereix una millora funcional i anatòmica precoç, especialment rellevant a curt termini i en casos de resposta insuficient a anti-VEGF, on contribueix a l'estabilització visual, sent el moment del *switch* un factor clau per optimitzar-ne els resultats.

Paraules clau: Edema macular diabètic. Teràpies anti-VEGF. Implant de dexametasona. Evidència en vida real. Faricimab. Aflibercept 8 mg.

Abstract

Vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) inhibitor therapies show comparable visual efficacy among the classic agents (aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab), although aflibercept stands out for a greater initial reduction in macular thickness compared to its competitors. The introduction of new molecules allows for improved responses in refractory patients and a reduction in the treatment burden. Faricimab has demonstrated greater potency in reducing central subfield thickness and greater durability compared to aflibercept 2 mg. Meanwhile, aflibercept 8 mg maintains visual acuity (VA) while extending treatment intervals relative to the conventional dose. Brolucizumab offers a superior anatomical response compared to aflibercept, with a higher rate of success in achieving macular drying, although its use is constrained by a higher risk of intraocular inflammation. Overall, the main distinction between the drugs lies not in visual gain, but in the capacity for anatomical control and the extension of treatment intervals.
The dexamethasone implant offers early functional and anatomical improvement—particularly relevant in the short term and in cases of insufficient response to anti-VEGF, where it contributes to visual stabilization—with the timing of the switch being a key factor in optimizing outcomes.

Keywords: Diabetic macular edema. Anti-VEGF therapies. Dexamethasone implant. Real-world evidence. Faricimab. Aflibercept 8 mg.

5.8. Estudios comparativos entre fármacos en vida real

Comparative studies between drugs in real-world setting

X. Garrell Salat, A. Anduaga, A. Goñi Guarro, L. Sararols Ramsay

Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Correspondencia:
Xavier Garrell Salat
E-mail: fxgarrell@fphag.org

Introducción

El tratamiento del edema macular diabético (EMD) ha sufrido una transformación con la aparición de numerosas terapias anti-VEGF y el uso de corticoides intraoculares. Aunque actualmente disponemos de diversas estrategias terapéuticas, la realidad es que todavía existen pocos estudios que las comparen directamente entre ellas en el entorno de vida real. Este capítulo examina y compara los resultados en vida real, tanto de las moléculas anti-VEGF clásicas como las de nueva generación, así como el uso de corticoides intravítreos, evaluando su impacto en la AV, la estructura macular y la optimización de los intervalos de tratamiento en la práctica clínica habitual, así como la seguridad.

Inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial clásicos

La eficacia comparativa de los agentes clásicos (aflibercept, ranibizumab y bevacizumab) en el tratamiento del EMD está bien establecida en los ensayos clínicos aleatorizados como el protocolo T[1]. Sin embargo, estos resultados no siempre se reproducen en la práctica clínica habitual, donde las poblaciones son más heterogéneas, los regímenes de tratamiento menos estrictos y el infratratamiento continúa siendo un factor relevante.

En este contexto, los datos procedentes de grandes cohortes en vida real permiten matizar estos hallazgos. El metaanálisis de Mehta *et al*., que incluyó más de 40.000 ojos, mostró una mayor reducción del grosor macular central (GMC) con aflibercept a un año, seguido de ranibizumab y bevacizumab[2]. No obstante, la ganancia de AV fue comparable entre los tres agentes, lo que sugiere que las diferencias anatómicas no siempre se traducen en beneficios funcionales clínicamente significativos.

Resultados similares se han observado en estudios observacionales de gran tamaño. En la cohorte de Ciulla *et al*.[3], con 15.608 ojos, las mejoras visuales a los 12 meses fueron comparables entre aflibercept y bevacizumab, y ligeramente inferiores con ranibizumab, aunque sin significación estadística[3]. Asimismo, datos recientes del registro Fight Retinal Blindness (FRB) en más de 2.000 ojos *naïve* no evidenciaron diferencias funcionales significativas entre los distintos anti-VEGF[4]. En conjunto, estos resultados apoyan una eficacia visual comparable entre los fármacos en condiciones de práctica clínica real.

Cuando se analizan comparaciones directas a más largo plazo, el patrón es similar. El estudio de Gabrielle *et al*.[5], basado en el registro FRB, mostró una ventaja inicial de aflibercept 2 mg en la ganancia visual al primer año, que se atenúa con el tiempo, con resultados comparables a los tres años. A pesar de ello, aflibercept mantuvo una mayor reducción del grosor macular, lo que vuelve a poner de manifiesto la posible disociación entre respuesta anatómica y funcional[5].

En la práctica clínica, el *switch* constituye una herramienta habitual en pacientes con respuesta subóptima o refractaria. Iniciar con

bevacizumab y escalar a otros anti-VEGF en caso de respuesta insuficiente es una estrategia ampliamente utilizada y respaldada por datos en vida real, que muestran mejoras visuales sostenidas a largo plazo[6].

En este sentido, el estudio SWIRL sugiere que el cambio desde bevacizumab a aflibercept o ranibizumab ofrece resultados funcionales comparables, con reducciones significativas del grosor macular[7]. De manera similar, el cambio de ranibizumab a aflibercept en casos refractarios se ha asociado a beneficios anatómicos y funcionales mantenidos[8]. En conjunto, estos datos sugieren que el *switch* puede aportar beneficio, el cual no parece estar relacionado directamente con la superioridad farmacológica.

Por otro lado, el desarrollo de biosimilares ha introducido nuevas posibilidades en el manejo del edema macular diabético. En estudios de vida real, como el de Ratra *et al*., no se han observado diferencias relevantes en eficacia ni en seguridad frente a los agentes de referencia[9]. Asimismo, en el estudio TRANSFORM-DME se encontró que el cambio de aflibercept a un biosimilar de ranibizumab por razones económicas permitió mantener los resultados visuales y anatómicos durante el seguimiento[10]. No obstante, el seguimiento relativamente corto y el posible sesgo de selección de pacientes condicionan la interpretación de estos resultados.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que los anti-VEGF clásicos presentan una eficacia comparable en términos de AV en la práctica clínica real, con diferencias más consistentes en los parámetros anatómicos a favor de aflibercept. Estas discrepancias deben interpretarse teniendo en cuenta factores como la carga de tratamiento, la adherencia y las características basales de los pacientes.

Inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial de segunda generación

La llegada de los fármacos anti-VEGF de segunda generación (brolucizumab, faricimab y aflibercept 8 mg) ha supuesto una de las principales novedades en el algoritmo de tratamiento del EMD. Debido a su mayor eficacia, durabilidad y potencial para reducir la carga terapéutica, se han convertido en muchos centros en los fármacos de primera elección para el tratamiento del EMD, por delante de los anti-VEGF de primera generación. Sin embargo, gran parte de la evidencia disponible a día de hoy procede de ensayos clínicos aleatorizados, lo que puede limitar su extrapolación a la práctica clínica habitual. Por ello, los estudios comparativos y de vida real son fundamentales para determinar si las ventajas observadas en los ensayos se traducen en beneficios clínicamente relevantes en pacientes con características más heterogéneas, diferentes niveles de adherencia y múltiples comorbilidades.

Brolucizumab

La evidencia disponible sobre brolucizumab y EMD en estudios de vida real corresponde principalmente a pacientes *switch*.

En algunos trabajos se observan mejorías significativas de la AV tras el *switch* a brolucizumab[11], mientras que en otros casos no se alcanzó la significación estadística, especialmente en poblaciones complejas o previamente tratadas[12]. En el trabajo de Rübsam *et al*. se observó una mejoría funcional significativa tanto en pacientes *naïve* como en refractarios comparado con aflibercept 2 mg[13].

En cuanto a los resultados anatómicos, se han descrito reducciones significativas del GMC[14]. En el estudio BRADIR[12], se objetivó una reducción significativa del GMC con una mayor proporción de ojos con mácula seca en comparación con aflibercept (76,67% frente al 50,0%; p <0,036).

Desde el punto de vista de los intervalos de tratamiento, también se observa una reducción del número de inyecciones en estudios de vida real con brolucizumab. Por ejemplo, en el estudio BRADIR[12], el número medio de inyecciones fue 3,93 (brolucizumab) frente a 4,75 (aflibercept) (p = 0,037).

Sin embargo, el perfil de seguridad de brolucizumab es el principal factor limitante para su uso, particularmente por su tasa no despreciable de inflamación intraocular[15]. Por ello, hoy en día no se considera un tratamiento de primera elección y se reserva para casos concretos en pacientes refractarios a otros tratamientos.

Faricimab

Con respecto a faricimab, a fecha de la escritura de este capítulo y debido a su relativamente reciente llegada, existen datos limitados de estudios comparativos directos entre faricimab y otros anti-VEGF en vida real en EMD. Sí que existen estudios, la mayoría retrospectivos, con seguimiento y pautas de tratamiento

heterogéneos, en los que se comparan los resultados tras el *switch* a faricimab, habiendo sido tratados previamente con otros anti-VEGF de primera generación, mayoritariamente aflibercept 2 mg.

El único estudio comparativo de vida real publicado para el tratamiento del EMD se trata de un estudio retrospectivo realizado en el Moorfields Eye Hospital de Londres, Reino Unido, que comparó la respuesta precoz a faricimab frente a aflibercept 2 mg en EMD[16]. Se analizaron 292 ojos (191 tratados con aflibercept 2 mg y 101 con faricimab) durante la fase de carga inicial, evaluando los cambios tras aproximadamente las tres primeras inyecciones. La ganancia visual ajustada fue de +4,2 letras ETDRS con aflibercept 2 mg y de +4,7 letras en ETDRS con faricimab, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Ambos fármacos lograron una reducción significativa del edema macular, con una disminución ajustada del GMC de 95,4 µm para aflibercept y 99,8 µm para faricimab. Así pues, aunque faricimab mostró una mayor ganancia visual y una mayor reducción del GMC, estas diferencias no fueron significativas, mostrando resultados funcionales y anatómicos comparables a aflibercept 2 mg en la práctica clínica real.

En cuanto a los estudios publicados en pacientes *switch*, la mayoría demuestran que los resultados de AV obtenidos con faricimab se mantienen estables a largo plazo respecto a los observados con los agentes anti-VEGF previos[16-19]. No obstante, en algunos estudios se observa un aumento en la AV[20-25]. Pichi *et al*. demostraron que los pacientes con pobre respuesta funcional a aflibercept 2 mg tenían una mejoría significativa a los seis meses del *switch* a faricimab, con un aumento de +5 letras[23].

Respecto al GMC, en la mayoría de estudios se describe una reducción significativa del GMC tras el *switch* a faricimab[16,17,20]. En el estudio FARETINA-EMD[17], la reducción del GMC en pacientes *switch* fue de –50,7 ± 101,1 micras ($p < 0,0001$). En el estudio TAHOE[20] se observaron mejoras significativas en el GMC en pacientes previamente tratados con aflibercept 2 mg.

El análisis sobre los intervalos de tratamiento y el número de inyecciones por período de tiempo, aspectos importantes con los nuevos anti-VEGF, son heterogéneos en los diferentes estudios, pero muestran una tendencia al aumento del intervalo tras el *switch* a faricimab. En los estudios FARETINA-EMD[17] y FARWIDE-EMD[18], se reporta una disminución del número de inyecciones en los últimos seis meses respecto a los seis primeros en pacientes *switch*. Amr Saad *et al*.[26] publicaron un aumento significativo de los intervalos de tratamiento tras el *switch*, mientras que Rush *et al*.[21] pudieron extender su régimen de *treat and extend* respecto a aflibercept 2 mg al año del *switch* a faricimab en pacientes con EMD resistente. Retinal Consultants of America (RCA)[27] demostró que en EMD, después de tres inyecciones de faricimab, los intervalos de tratamiento aumentaron respecto al fármaco previo en 7,1 días (aflibercept 2 mg), 8,9 días (ranibizumab) y 16,5 días (bevacizumab).

Aflibercept 8 mg

Respecto a aflibercept 8 mg existen algunos grandes estudios sobre EMD en vida real, aunque a fecha de julio de 2026, todavía no hay publicados estudios comparativos directos con otros fármacos anti-VEGF en EMD.

El estudio más importante de aflibercept 8 mg en vida real es el estudio SPECTRUM (NCT06075147)[28], primer ensayo global prospectivo de fase IV diseñado para evaluar la efectividad y seguridad de aflibercept 8 mg en un entorno de práctica clínica real. Por otro lado, en el estudio Illumin-8 de aflibercept 8 mg, se analizan datos del registro IRIS[29].

Respecto a la AV, la mayoría de los estudios realizados en pacientes *switch* muestran un mantenimiento de la función visual[28-30]. El análisis intermedio a los seis meses del estudio SPECTRUM mostró una estabilización de la visión en pacientes pretratados[28]. De forma similar, el análisis de la base de datos IRIS demostró que el cambio a aflibercept 8 mg en pacientes con EMD previamente tratados permitió mantener la AV[29].

En cuanto a los cambios anatómicos tras el *switch* a aflibercept 8 mg, los estudios publicados coinciden en demostrar una reducción significativa del GMC[28,31]. Estos hallazgos son consistentes con los descritos por Barbosa *et al*.[32], quienes observaron una disminución del GMC de 371,1 ± 134,6 µm a 330,0 ± 121,7 µm ($p = 0,025$), y por Spindle *et al*.[30], que también comunicaron una reducción significativa a los 12 meses, desde 336,6 ± 90,5 µm hasta 310,2 ± 69,9 µm ($p = 0,047$).

En cuanto a la prolongación de los intervalos de tratamiento tras el *switch* a aflibercept 8 mg en pacientes con EMD, los estudios publicados muestran resultados consistentes. En el análisis de la base de datos IRIS, el cambio a aflibercept 8 mg permitió ampliar los intervalos de tratamiento en aproximadamente dos semanas[29]. De forma similar, Barbosa *et al*.[32] observaron que el 67% de los

pacientes pudieron extender el intervalo entre inyecciones a más de siete semanas, mientras que Spindle *et al.*[30] describieron un incremento significativo del intervalo de tratamiento, desde 7,6 ± 3,7 hasta 13,0 ± 9,0 semanas (p <0,001).

La limitada evidencia actual del uso de estos fármacos en vida real para el tratamiento del EMD y la ausencia de comparaciones directas entre los distintos anti-VEGF de primera y segunda generación dificulta establecer su posición dentro del algoritmo terapéutico del EMD. En un futuro próximo, la evidencia procedente de estudios de práctica real permitirá evaluar no solo los resultados funcionales y anatómicos de estas moléculas, sino también aspectos clave como la durabilidad, la seguridad y el coste-efectividad. Esta información será esencial para identificar qué perfiles de pacientes pueden beneficiarse más de cada estrategia y para definir de forma precisa el papel que los nuevos anti-VEGF deben ocupar en el manejo individualizado del EMD.

Implante de dexametasona

La evidencia disponible sobre el implante intravítreo de dexametasona (iDEX) procede de ensayos clínicos pivotales, estudios en vida real y revisiones sistemáticas que han evaluado su papel tanto en pacientes *naïve* como previamente tratados, especialmente en aquellos con una respuesta insuficiente o subóptima a los anti-VEGF[33-38].

En cuanto a los resultados funcionales, los estudios realizados en pacientes refractarios al tratamiento con anti-VEGF muestran que el iDEX permite mantener la AV en un elevado porcentaje de casos[35,36,39,40].

En los estudios comparativos, los resultados son más heterogéneos. Ozsaygili *et al.*[41] observaron que, en pacientes *naïve* con EMD asociado a desprendimiento neurosensorial, el tratamiento con aflibercept 2 mg consiguió una ganancia superior a diez letras en un mayor porcentaje de ojos que el iDEX (42 % frente al 25 %) tras 12 meses de seguimiento. Por el contrario, la revisión sistemática de Tang *et al.*[42] concluyó que el iDEX proporciona mejores resultados funcionales y anatómicos a corto plazo en comparación con los anti-VEGF.

Las diferencias observadas entre los estudios podrían explicarse, al menos en parte, por el momento en el que se realiza el cambio al iDEX, ya que la evidencia sugiere que un *switch* precoz se asocia a mejores resultados funcionales[37]. En un estudio retrospectivo de 305 ojos, Raizada *et al.*[40] compararon pacientes sometidos a *switch* después de: tres inyecciones intravítreas de anti-VEGF, entre cuatro y seis, o más de seis. Los autores observaron una ganancia significativa de AV en el grupo tratado tras 4-6 inyecciones, mientras que los pacientes que cambiaron después de más de seis inyecciones presentaron una recuperación funcional significativamente menor. De forma similar, Çakmak *et al.*[36], en una cohorte retrospectiva que comparó el *switch* a iDEX frente a su uso como tratamiento adyuvante, concluyeron que sustituir el anti-VEGF por iDEX tras una respuesta insuficiente a tres inyecciones proporcionaba mejores resultados a largo plazo que mantener una estrategia de terapia combinada. Por otro lado, la terapia combinada parece no mostrar un beneficio funcional consistente respecto a anti-VEGF en monoterapia[43,44].

En cuanto a los resultados anatómicos, los estudios comparativos con anti-VEGF muestran que el iDEX consigue una reducción más marcada y precoz del GMC. Tanto Ozsaygili *et al.*[41] como la revisión sistemática de Tang *et al.*[42] describen un mayor efecto anatómico del iDEX, especialmente en pacientes con fenotipos caracterizados por la presencia de biomarcadores inflamatorios. Por otro lado, la terapia combinada también se ha asociado a una mayor reducción del GMC, aunque este beneficio anatómico no se traduce de forma consistente en una mejoría funcional[43,44].

El efecto de la liberación sostenida del iDEX asocia, de manera evidente, una menor carga terapéutica que el tratamiento con anti-VEGF, con una media de 1-2 inyecciones/año e intervalos de retratamiento de 4-6 meses[35,38,39,45]. Comparándolo con los anti-VEGF, el iDEX requiere significativamente menos inyecciones, habiendo demostrado una reducción significativa del número de inyecciones en estrategias de *switch* o combinación[35,36,39,46].

En comparación con los anti-VEGF, el implante de iDEX presenta una mayor incidencia de hipertensión ocular y progresión de catarata, tanto en monoterapia como en terapia combinada, lo que puede limitar su uso en determinados pacientes[41-44].

En conclusión, el iDEX representa una alternativa eficaz para el tratamiento del EMD, con claras ventajas si hablamos de respuesta anatómica y carga terapéutica frente a anti-VEGF aunque con un beneficio funcional más limitado y dependiente del momento de introducción, especialmente en estrategias de *switch* o combinación[33,35,41,44].

Conclusiones

El tratamiento del edema macular diabético ha evolucionado durante la última década, pasando de un escenario con opciones terapéuticas limitadas a un contexto en el que conviven múltiples anti-VEGF de primera y segunda generación y corticoides intravítreos. Sin embargo, a pesar del creciente número de alternativas disponibles, la evidencia procedente de la práctica clínica real continúa siendo limitada.

La evidencia disponible sugiere que, en vida real, las diferencias entre los distintos tratamientos para el EMD son más discretas de lo que cabría esperar a partir de los ensayos clínicos. Los anti-VEGF clásicos mantienen una eficacia visual comparable, mientras que los anti-VEGF de segunda generación aportan principalmente una mayor durabilidad y la posibilidad de reducir la carga terapéutica, aunque todavía faltan estudios comparativos directos que permitan definir con precisión su posición en el algoritmo terapéutico del EMD. Asimismo, el iDEX supone una opción de gran valor, especialmente en pacientes seleccionados, por su potente efecto anatómico y su capacidad para disminuir la frecuencia de tratamiento.

Más que identificar un tratamiento superior a otro, la evidencia actual apunta hacia la necesidad de individualizar el tratamiento según las características del paciente, la respuesta previa, los biomarcadores, la adherencia al tratamiento y la carga asistencial. En este contexto, los estudios comparativos de vida real tendrán un papel clave en los próximos años para establecer el posicionamiento definitivo de cada estrategia terapéutica y optimizar el algoritmo de tratamiento del EMD.

Puntos clave

- Los anti-VEGF clásicos (aflibercept 2 mg, ranibizumab y bevacizumab) presentan una eficacia visual comparable en la práctica clínica real.
- Aflibercept 2 mg muestra una mayor reducción anatómica del edema macular, aunque sin una ventaja visual consistente frente a otros anti-VEGF clásicos.
- Los anti-VEGF de segunda generación aportan principalmente una mayor durabilidad y permiten reducir la carga de tratamiento.
- Faricimab y aflibercept 8 mg mantienen resultados visuales similares a los tratamientos previos en pacientes *switch*, con mejor control anatómico y extensión de los intervalos terapéuticos.
- El implante de dexametasona ofrece una potente respuesta anatómica y disminuye el número de tratamientos, siendo especialmente útil en pacientes con respuesta insuficiente a anti-VEGF.

Bibliografía

1. Glassman AR, Wells JA, Josic K, Maguire MG, Antoszyk AN, Baker C, *et al*. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology*. 2020;127(9):1201-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.021.
2. Mehta H, Nguyen V, Barthelmes D, Pershing S, Chi GC, Dopart P, *et al*. Outcomes of Over 40,000 Eyes Treated for Diabetic Macula Edema in Routine Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(12):5376-90. doi: 10.1007/s12325-022-02326-8.
3. Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF. Real-world Outcomes of Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema in the United States. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(12):1179-87. doi: 10.1016/j.oret.2018.06.004.
4. Mehta H, Gabrielle PH, Hashimoto Y, Kibret GD, Arnold J, Guillaumie T, *et al*. One-Year Anti-VEGF Therapy Outcomes in Diabetic Macular Edema Based on Treatment Intensity: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(9):872-9. doi: 10.1016/j.oret.2024.04.008.
5. Gabrielle PH, Nguyen V, Creuzot-Garcher C, Arnold JJ, Mehta H, Duran MA, *et al*. Three-year treatment outcomes of aflibercept versus ranibizumab for diabetic macular edema: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Retina*. 2022;42(6):1085-94. doi: 10.1097/IAE.0000000000003428.
6. Zur D, Hod K, Trivizki O, Rabinovitch D, Schwartz S, Shulman S. Anti–vascular endothelial growth factor treatment in diabetic macular edema. *Retina*. 2024;44(8):1305-13. doi: 10.1097/IAE.0000000000004096.
7. Lim LW, Choy D, Song WJ, Ngo WK, Thng ZX, Mi HF, *et al*. Anti-VEGF treatment switch in real-world DME patients: ranibizumab versus aflibercept for bevacizumab DME non-responding patients (SWIRL study). *BMJ Open Ophthalmol*. 2025;10(1):e002178. doi: 10.1136/bmjophth-2025-002178.
8. Sepetis AE, Clarke H, Gupta B. Functional and structural characteristics in patients with diabetic macular oedema after switching from ranibizumab to aflibercept treatment. Three year results in real world settings. *Int J Retina Vitreous*. 2022;8(1):23. doi: 10.1186/s40942-022-00373-5.
9. 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. doi: 10.1007/s40123-021-00416-4.
10. Chakraborty D, Sinha T, Maiti A, Boral S, Das A, Mondal S, *et al*. Transitioning from Aflibercept to Biosimilar Ranibizumab in Diabetic

Macular Edema (DME): (The TRANSFORM-DME Trial) a Multicenter Observational Study. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:3449-56. doi: 10.2147/OPTH.S500912.

11. Hansraj S, Narula R, Raval VR, Narayanan R, Tyagi M. "Real world outcomes of intravitreal brolucizumab for persistent diabetic macular edema". *Int J Retina Vitreous*. 2025;11(1):101. doi: 10.1186/s40942-025-00708-y.
12. Chakraborty D, Sharma A, Mondal S, Sheth J, Sinha TK, Boral S, *et al*. Brolucizumab versus aflibercept for recalcitrant diabetic macular edema in Indian real-world scenario – The BRADIR study. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2024;36:102152. doi: 10.1016/j.ajoc.2024.102152.
13. Rübsam A, Hössl L, Rau S, Böker A, Zeitz O, Joussen AM. Real-World Experience with Brolucizumab Compared to Aflibercept in Treatment-Naïve and Therapy-Refractory Patients with Diabetic Macular Edema. *J Clin Med*. 2024;13(6):1819. doi: 10.3390/jcm13061819.
14. Bragança F, Ferreira A, Leite J, Coelho J, Borges T, Caiado F, *et al*. Real-World Experience With Brolucizumab 6 mg for Diabetic Macular Edema. *Cureus*. 2024;16(1):e52176. doi: 10.7759/cureus.52176.
15. Singh RP, Barakat MR, Ip MS, Wykoff CC, Eichenbaum DA, Joshi S, *et al*. Efficacy and Safety of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema: The KINGFISHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(12):1152-60. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.5248.
16. Chalkiadaki E, Sim SY, Williams O, Elder L, Addison PK, Hamilton RD, *et al*. Real-world early outcomes of intravitreal faricimab 6-mg and aflibercept 2-mg injection in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2026;bjo-2025-328893. doi: 10.1136/bjo-2025-328893.
17. Borkar D, Bonine NG, Ko S. Two-Year Real-World Clinical Outcomes in Patients With Diabetic Macular Edema and Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated With Faricimab in the US: The FARETINA Study. [Presentación oral]. En: 49th Annual Macula Society Meeting. Del Coronado-San Diego, CA: The Macula Society; 25-28 Feb 2026.
18. Kiire C, Peto T, Sivaprasad S. Effectiveness and Safety of Faricimab in Eyes With DME Beyond Year 1: Results From the UK FARWIDE-DME Study. [Presentación oral]. En: EURETINA 2025. Paris: 4-7 Sep 2025.
19. Koh A, Schmitz-Valckenberg S, Bailey C. Real-World Clinical and Anatomical Outcomes With Faricimab in Patients With DME From a Global, Prospective Observational Study: The VOYAGER Study. [Presentación oral]. En: The European Society of Retina Specialists. EURETINA 2025. Paris: 4-7 Sep 2025.
20. Khan H, Khan H, Aziz AA, Gahn G, Barakat MR, Corradetti G, *et al*. The Real-World Efficacy and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: The TAHOE Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(7):6259.
21. Rush RB. One Year Results of Faricimab for Aflibercept-Resistant Diabetic Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:2397-403. doi: 10.2147/OPTH.S424314.
22. Esteban-Floría O, Mateo J, Lara J, Bartolomé I, Herrero I, Pérez MA, *et al*. Efficacy and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: Real-World Outcomes in Treatment-Naïve and Previously Treated Eyes. *J Clin Med*. 2025;14(17):6173. doi: 10.3390/jcm14176173.
23. Pichi F, Abdi A, Aljneibi S, El Ghrably I, Agarwal A, Ghazi NG. Switch to faricimab after initial treatment with aflibercept in eyes with diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2024;44(1):275. doi: 10.1007/s10792-024-03226-2.
24. Al-Rufayie M, Palmieri F, Hamoud Bedan A, Younis S, Ali A, Kurumthottical M, *et al*. Real-World Results in Treating Diabetic Macular Edema With Faricimab at a London-Based Tertiary Eye Hospital. *Cureus*. 2024;16(12):e75002. doi: 10.7759/cureus.75002.
25. Quah N, Javed KMAA, Arbi L, Hanumunthadu D. Real-World Outcomes of Faricimab Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:1479-90. doi: 10.2147/OPTH.S463624.
26. Saad A, Plasencia C, Garweg J, Pfister IB, Munk MR, Eandi CM, *et al*. First-year real-world outcomes of faricimab in clinically significant diabetic macular oedema: a Swiss retina research network report. *BMJ Open Ophthalmol*. 2026;11(1):e002467. doi: 10.1136/bmjophth-2025-002467.
27. Yuan AE, Miller MC, Donkor R, Ham D. Real-World Outcomes of Intravitreal Faricimab in Treatment-Experienced Patients: Efficacy, Durability, and Safety. [Presentación oral]. En: The Macula Society. 47th Macula Society Annual Meeting. La Quinta, California; 7-10 Feb 2024.
28. Lanzetta P. FLORetina 2025. Florence; 4-7 Dic 2025.
29. Do DV, Moll K, Murdock D, McCann E, Sherman S and ELARA Investigators. Real-World Use of Aflibercept 8 mg in Eyes With nAMD or DME: Analysis of the American Academy of Ophthalmology IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight) & ELARA Study Update. [Presentación oral] En: AAO Retina Subspecialty Day. Orlando: 17–18 Oct 2025.
30. Spindler J, Artemiev D, Pfister IB, Schild C, Tillmann A, Heck K, *et al*. Twelve-Month Outcomes Using Aflibercept 8 mg in Treatment-Naïve and Pretreated Diabetic Macular Edema: A Swiss Retina Research Network Report. *Ophthalmology Science*. 2026;6(4):101087. doi: 10.1016/j.xops.2026.101087.
31. Alsafi Z, Bedan AH, Gartaganis P, Ashraf MO, Kareem M, Jarrar Z, Ali A, Younis S. Efficacy and Safety of 8mg Aflibercept in Treating Diabetic Macular Oedema: Real-World Data. [ePoster]. En: EURETINA 2025. Paris: 4-7 Sep 2025.
32. Barbosa GCS, Bala S, Mohan N, Srivastava SK, Kaiser PK, Sastry A, *et al*. Real-World Functional and Anatomic Outcomes With Aflibercept 8.0 mg in Patients With Diabetic Macular Edema. *J Vitreoretin Dis*. 2025:24741264251376918.
33. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, *et al*. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
34. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li XY, Cui H, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol*. 2015;15(1):150. doi: 10.1186/s12886-015-0148-2.
35. Mitchell P, Arnold J, Fraser-Bell S, Kang HK, Chang AA, Tainton J, *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema refractory to anti-vascular endothelial growth factors: the AUSSIEDEX study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2023;8(1):e001224. doi: 10.1136/bmjophth-2022-001224.
36. Çakmak S, Demir G, Tunç U, Sukun EY, Akbas YB, Ozkaya A, *et al*. Should intravitreal dexamethasone implant in refractory diabetic macular

edema be used as an adjuvant therapy or switch therapy? *Arq Bras Oftalmol*. 2025;88(2):e20230229. doi: 10.5935/0004-2749.2023-0229.

37. Zarranz-Ventura J, Romero-Núñez B, Bernal-Morales C, Velazquez-Villoria D, Sala-Puigdollers A, Figueras-Roca M, *et al*. Differential response to intravitreal dexamethasone implant in naïve and previously treated diabetic macular edema eyes. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):443. doi: 10.1186/s12886-020-01716-2.
38. Chakraborty S, Sheth J, Ganguly S, Reddy R. Twelve-Month Response and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant in Treatment-Naïve and Recalcitrant Diabetic Macular Edema (TREAT-DME Study). *Clin Ophthalmol*. 2025;19:4885-95. doi: 10.2147/OPTH.S555873.
39. Hsia NY, Lin CJ, Chen HS, Chang CH, Bair H, Lai CT, *et al*. Short-Term Outcomes of Refractory Diabetic Macular Edema Switch From Ranibizumab to Dexamethasone Implant and the Influential Factors: A Retrospective Real World Experience. *Front Med*. 2021;8(649979). doi: 10.3389/fmed.2021.649979.
40. Raizada S, Al Kandari J, AL Diab F, Al Sabah K, Kumar N, Mathew S, *et al*. Timing of Switching to Steroid Implants in Cases of Recalcitrant Diabetic Macular Edema Not Responding to Anti-vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Therapy: A Real-World Study. *Cureus*. 2024;14;16(6):e62385. doi: 10.7759/cureus.62385.
41. Ozsaygili C, Duru N. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and aflibercept in patients with treatment-naive diabetic macular edema with serous retinal detachment. *Retina*. 2020;40(6):1044-52. doi: 10.1097/IAE.0000000000002537.
42. Tang H xin, Li J jing, Yuan Y, Ling Y, Mei Z, Zou H. Comparing the efficacy of dexamethasone implant and anti-VEGF for the treatment of macular edema: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(7):e0305573. doi: 10.1371/journal.pone.0305573.
43. Zhou B, Liu H, Xiong F. Efficacy and safety of dexamethasone or triamcinolone in combination with anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One*. 2025;20(2):e0318373. doi: 10.1371/journal.pone.0318373.
44. Chen F, Wang X, Chen M, Xin M, Xian Y. Efficacy of dexamethasone intravitreal implant combined with anti-VEGF drugs in the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2026;16:16:1673371. doi: 10.3389/fendo.2025.1673371.
45. Coelho J, Malheiro L, Melo Beirão J, Meireles A, Pessoa B. Real-world retrospective comparison of 0.19 mg fluocinolone acetonide and 0.7 mg dexamethasone intravitreal implants for the treatment of diabetic macular edema in vitrectomized eyes. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1751-9. doi: 10.2147/OPTH.S201611.
46. Turgut F, Somfai GM, Tappeiner C, Hatz K, Mantel I, Ambresin A, *et al*. Intravitreal Dexamethasone Implant in Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Pretreated Diabetic Macular Edema—A Swiss Cohort Study. *Pharmaceuticals*. 2024;17(9):1235. doi: 10.3390/ph17091235.