

# Axatilimab-csfr: un avance en el tratamiento de la enfermedad crónica de injerto contra huésped

**Oksana Kutsyr.**

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

---

*La enfermedad crónica de injerto contra huésped (cGVHD) es una complicación grave y sistémica que ocurre tras un trasplante alogénico de médula ósea o células madre hematopoyéticas (HSCT). Esta afección, caracterizada por inflamación crónica y fibrosis multiorgánica, afecta aproximadamente al 42% de los receptores de HSCT, de los cuales casi la mitad requieren múltiples líneas de tratamiento debido a la falta de respuestas duraderas a las terapias disponibles <sup>(1,2)</sup>. En este contexto, el axatilimab-csfr, un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF1R), surge como una opción terapéutica innovadora para la cGVHD refractaria o recurrente.*

La cGVHD representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad tras el HSCT. A diferencia de la forma aguda de la enfermedad, que aparece en los primeros tres meses posttrasplante y afecta principalmente a la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal, la GVHD crónica se manifiesta tardíamente y tiene similitudes con enfermedades autoinmunes. Está asociada con fibrosis en órganos como pulmones, piel y tejidos conectivos, lo que genera síntomas debilitantes como rigidez articular severa, enfermedad pulmonar restrictiva y cambios cutáneos tipo esclerodermia <sup>(1,3,4)</sup>.

Los tratamientos actuales incluyen la administración de glucocorticoides a dosis elevadas y otros inmunosupresores, pero su eficacia es limitada, con una respuesta insuficiente en más del 50% de los pacientes <sup>(4)</sup>. Esta limitación subraya la necesidad de buscar enfoques innovadores dirigidos a las vías inmunológicas subyacentes. La fisiopatología de la cGVHD está mediada por una disfunción inmunológica, con un papel central de las células T y los macrófagos dependientes de CSF1R, que secretan una gran cantidad de citoquinas pro inflamatorias. Este conocimiento ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas para

abordar las vías inflamatorias y fibróticas implicadas en la progresión de la enfermedad <sup>(5-8)</sup>.

El 14 de agosto de 2024, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) aprobó el uso de axatilimab-csfr (NIKTIMVO®) un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado de alta afinidad que inhibe la señalización mediada por ligandos del CSF1R <sup>(2,9)</sup>. Este receptor, que se expresa principalmente en monocitos y macrófagos, desempeña un papel clave en la diferenciación, supervivencia y actividad pro-fibrótica de estas células <sup>(6,10)</sup>. Al inhibir esta vía, el axatilimab reduce las poblaciones de macrófagos proinflamatorios, interrumpiendo eficazmente las cascadas inflamatorias y fibróticas centrales en la progresión de la cGVHD <sup>(10,11)</sup>.

El axatilimab se administra por vía intravenosa en una dosis recomendada de 0,3-0,35 mg/kg cada dos semanas. Ha demostrado efectos farmacodinámicos significativos, como la reducción de monocitos circulares y macrófagos tisulares, junto con un perfil de seguridad favorable. Además, no requiere la internalización del receptor, lo que asegura una inhibición sostenida de la señalización del CSF1R <sup>(9,10)</sup>.

La eficacia del axatilimab se evaluó en el ensayo AGAVE-201 (NCT04710576), un estudio de fase II aleatorizado, abierto y multicéntrico con 241 pacientes con cGVHD refractaria. Los resultados mostraron respuestas robustas tanto a nivel sistémico como en órganos específicos <sup>(2,8,9)</sup>. En la dosis aprobada, el 75% de los pacientes logró una respuesta global en un plazo de seis meses, y el 60% mantuvo esta respuesta a los 12 meses. Los síntomas se redujeron significativamente, reflejado en menores puntuaciones en la Escala de Síntomas Modificada de Lee <sup>(2,3)</sup>.

El perfil de seguridad de axatilimab incluye reacciones adversas dosis-dependientes como elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, dolor musculoesquelético y fatiga. Se reportaron algunas reacciones adversas graves, principalmente infecciones, en el 44% de los pacientes, pero fueron manejables con ajustes de dosis y cuidados apropiados <sup>(3,10)</sup>.

El axatilimab representa un enfoque innovador al dirigirse específicamente a monocitos y macrófagos, diferenciándose de otras terapias como el ibrutinib, el ruxolitinib y el belumosudil, que se centran en modular la actividad de las células T y B <sup>(3,4,10)</sup>. Este mecanismo de acción único aborda necesidades no satisfechas en pacientes con sGVHD refractaria, ampliando el espectro terapéutico disponible <sup>(8,11)</sup>.

Si bien el axatilimab marca un paso transformador en el tratamiento de la cGVHD, investigaciones en curso están explorando su combinación con terapias estándar y su aplicación en otras enfermedades fibróticas. Los datos a largo plazo serán esenciales para comprender plenamente sus beneficios clínicos, optimizar su uso y explorar contextos terapéuticos adicionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Olivieri A, Mancini G. Current Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD. *Cells*. 2024 Sep 11;13(18):1524.
2. Incyte Corporation. 2024. "Incyte and Syndax Announce U.S. FDA Approval of NIKTIMVO™ (Axatilimab)." Incyte.com, August 14, 2024. <https://investor.incyte.com/news-releases/news-release-details/incyte-and-syndax-announce-us-fda-approval-niktivotm-axatilimab>.
3. Kitko CL, Arora M, DeFilipp Z, Zaid MA, Di Stasi A, Radojcic V, Betts CB, Coussens LM, Meyers ML, Qamoos H, Ordentlich P, Kumar V, Quaranto C, Schmitt A, Gu Y, Blazar BR, Wang TP, Salhotra A, Pusic I, Jagasia M, Lee SJ. Axatilimab for Chronic Graft-Versus-Host Disease After Failure of at Least Two Prior Systemic Therapies: Results of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 1;41(10):1864-1875.
4. Mohty M. CSF1R Blockade for Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2024 Sep 19;391(11):1055-1059.
5. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):787-95.
6. Hong C, Jin R, Dai X, Gao X. Functional Contributions of Antigen Presenting Cells in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol*. 2021 Feb 24;12:614183.
7. Lazarov T, Juarez-Carreño S, Cox N, Geissmann F. Physiology and diseases of tissue-resident macrophages. *Nature*. 2023 Jun;618(7966):698-707. doi: 10.1038/s41586-023-06002-x. Epub 2023 Jun 21. Erratum in: *Nature*. 2023 Jul;619(7970):E51.
8. Wolff D, Cutler C, Lee SJ, Pusic I, Bittencourt H, White J, Hamadani M, Arai S, Salhotra A, Perez-Simon JA, Alousi A, Choe H, Kwon M, Bermúdez A, Kim I, Socié G, Chhabra S, Radojcic V, O'Toole T, Tian C, Ordentlich P, DeFilipp Z, Kitko CL; AGAVE-201 Investigators. Axatilimab in Recurrent or Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2024 Sep 19;391(11):1002-1014.
9. U.S. Food and Drug Administration. 2024. "FDA Approves Axatilimab for cGVHD." FDA.gov, August 14, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-axatilimab-csfr-chronic-graft-versus-host-disease#:~:text=On%20August%2014,%202024,%20the,therapy%20in%20adult%20and%20pediatric>.
10. Keam SJ. Axatilimab: First Approval. *Drugs*. 2024 Nov;84(11):1475-1480.
11. Sarantopoulos S. Targeting CSF1R in Chronic GVHD - Lessons in Translation. *N Engl J Med*. 2024 Sep 19;391(11):1053-1055.379.