



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Tepkinly

Estensione di indicazione per il trattamento del linfoma follicolare recidivato o refrattario in combinazione con lenalidomide e rituximab

Autore: Giulia Russo

Revisore: Daniela Gabbia

Giugno 2026

Il 21 maggio 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha adottato un parere positivo per l'estensione dell'indicazione di Tepkinly (epcoritamab) in associazione con lenalidomide e rituximab per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) recidivato o refrattario.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Tepkinly (epcoritamab) è un anticorpo monoclonale bispecifico umanizzato di tipo IgG1 che si lega a uno specifico epitopo extracellulare del CD20 sulle cellule B e al CD3 sulle cellule T. L'attività di epcoritamab dipende dal suo legame simultaneo con le cellule tumorali che esprimono CD20 e con le cellule T endogene che esprimono CD3. Questo legame induce l'attivazione specifica delle cellule T, che a loro volta mediano l'uccisione delle cellule che esprimono CD20. La regione Fc di epcoritamab viene silenziata per prevenire i meccanismi effettori dell'immunità target-indipendenti, quali la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), la citotossicità cellulare complemento-dipendente (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) e la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADPC).

Tepkinly è già autorizzato nell'Unione Europea come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) recidivato o refrattario dopo almeno due linee di terapia sistemica e per il trattamento del linfoma follicolare (LF) recidivato o refrattario dopo almeno due linee di terapia sistemica. Recentemente il CHMP ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione all'utilizzo di Tepkinly in combinazione con lenalidomide e rituximab nel trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare recidivato o refrattario (1-2).

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il LF rappresenta il più comune linfoma non Hodgkin indolente originato dai linfociti B del centro germinativo. La malattia è caratterizzata da una crescita generalmente lenta ma da un andamento cronico recidivante, con frequenti ricadute nel corso della vita del paziente. Sebbene molti pazienti ottengano una risposta iniziale soddisfacente alle terapie disponibili, una quota significativa sviluppa progressivamente resistenza ai trattamenti, rendendo necessarie successive linee terapeutiche. Le manifestazioni cliniche possono comprendere linfadenopatie periferiche o profonde, sintomi costituzionali quali febbre, sudorazioni notturne e perdita di peso, splenomegalia e, nei casi più avanzati, coinvolgimento midollare o extranodale. L'obiettivo terapeutico nei pazienti recidivati o refrattari consiste nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione (*Progression free survival*, PFS), controllare i sintomi e mantenere una buona qualità di vita. Le opzioni terapeutiche disponibili comprendono immunoterapia con anticorpi anti-CD20 (rituximab o obinutuzumab) in associazione a chemioterapia, regimi contenenti lenalidomide in combinazione con rituximab, terapie mirate come gli inibitori PI3K e gli inibitori BTK, anticorpi monoclonali anti-CD19 e altri anticorpi bispecifici, trapianto autologo in pazienti selezionati e, nei casi più complessi, terapie cellulari CAR-T. Tuttavia, nei pazienti che hanno già ricevuto più linee terapeutiche permane un importante bisogno clinico di trattamenti efficaci e duraturi (3).

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Il parere positivo espresso dal CHMP per l'estensione di indicazione di Tepkinly (epcoritamab) in combinazione con lenalidomide e rituximab si basa sui risultati dello studio di fase III EPCORE FL-1. Si tratta di uno studio multicentrico internazionale, randomizzato e in aperto, che ha arruolato pazienti affetti da LF recidivato o refrattario dopo almeno una precedente linea di

chemioimmunoterapia. Lo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di epcoritamab in combinazione con lenalidomide e rituximab rispetto al trattamento di controllo costituito dalla sola associazione lenalidomide e rituximab.

I risultati hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo degli *endpoint* primari di efficacia. In particolare, per quanto riguarda la PFS, l'aggiunta di epcoritamab ha determinato una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte pari al 79% rispetto al gruppo di controllo (hazard ratio [HR] 0,21; IC95% 0,14–0,31; $p < 0,0001$). La mediana di PFS non è stata raggiunta nel braccio trattato con epcoritamab, mentre è risultata pari a 11,7 mesi nei pazienti trattati con lenalidomide e rituximab. Inoltre, la probabilità stimata di essere liberi da progressione a 16 mesi è risultata pari all'85,5% nel gruppo trattato con epcoritamab in combinazione con lenalidomide e rituximab rispetto al 40,2% nel gruppo di controllo.

Lo studio ha, inoltre, raggiunto il secondo *endpoint* primario rappresentato dal tasso di risposta obiettiva (*Overall Response Rate*, ORR). In particolare, il 95% dei pazienti trattati con epcoritamab in combinazione con lenalidomide e rituximab ha ottenuto una risposta al trattamento rispetto al 79% dei pazienti trattati con la sola associazione lenalidomide e rituximab. Analogamente, il tasso di risposta completa (*Complete Response*, CR) è risultato pari all'83% nel gruppo sperimentale rispetto al 50% nel gruppo di controllo. Oltre a questo, anche la durata della risposta e la durata della risposta completa sono risultate superiori nel braccio trattato con solo epcoritamab.

Per quanto riguarda gli *endpoint* secondari, il trattamento con epcoritamab ha mostrato risultati favorevoli anche in termini di tempo al trattamento successivo per il linfoma. A 16 mesi, il 92,8% dei pazienti trattati con epcoritamab in combinazione con lenalidomide e rituximab non aveva ancora richiesto una nuova terapia, rispetto al 64,9% dei pazienti trattati con la terapia standard. È stato, inoltre, osservato un beneficio favorevole in termini di sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS), con una riduzione del rischio di morte del 62% (HR 0,38; IC95% 0,18–0,80). Sebbene i dati di OS siano ancora immaturi, la sopravvivenza globale stimata a 16 mesi è risultata pari al 95,8% nel gruppo trattato con epcoritamab rispetto all'88,8% nel gruppo trattato con soli lenalidomide e rituximab.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, non sono emersi nuovi segnali rispetto a quelli già noti per epcoritamab. Sebbene l'aggiunta del farmaco abbia comportato un incremento dell'incidenza degli eventi avversi di grado ≥ 3 , questi sono risultati generalmente gestibili e coerenti con il profilo di sicurezza atteso dei singoli componenti della combinazione.

I risultati dello studio EPCORE FL-1 dimostrano che l'aggiunta di epcoritamab alla combinazione lenalidomide e rituximab determina un miglioramento clinicamente significativo degli *outcome* nei pazienti con LF recidivato o refrattario, traducendosi in risposte più profonde e durature, un marcato beneficio in termini di PFS e un profilo di sicurezza favorevole e gestibile (4).

Bibliografia

1. [European Medicines agency \(EMA\). Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Tepkinly](#)
2. [European Medicines agency \(EMA\). Summary opinion \(post authorisation\)- Tepkinly](#)
3. Merryman R, Rutherford SC, Ansell S, Armand P, Leonard JP, Nastoupil L, Smith SM, Timmerman J, Zelenetz AD, Gutierrez M, Béguelin W, Casulo C, Cerhan J, Green M, Kahl B, Kridel R, Link B, Maurer MJ, Nadel B, Radtke AJ, Luttwak E, Salles G, Sehn L, Pasqualucci L, LaCasce AS. Consensus recommendations from the 2024 International Follicular Lymphoma Scientific Workshop. *Blood Adv.* 2026 Mar 10;10(5):1591-1602. doi: 10.1182/bloodadvances.2025018079

4. Falchi, L., Nijland, M., Huang, H., Linton, K., Seymour, J., Tao, R., Kwiatak, M., Costa, A., Vassilakopoulos, T., Greil, R., Jiménez-Ubieto, A., Gangatharan, S., Benjamini, O., Thieblemont, C., Tucci, A., Elinder-Camburn, A., Illes, A., Novak, J., Pavlovsky, M., ... Guieze, R. (2026). Epcoritamab, lenalidomide, and rituximab versus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE FL-1): a global, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 407(10524). doi:10.1016/S0140-6736(25)02360-8