

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## LOCAMETZ (GÁLIO ( $^{68}\text{GA}$ ) GOZETOTIDO)

*Após marcação radioativa com gálio-68, é indicado para deteção de lesões positivas para o antigénio de membrana específico da próstata (PSMA, prostate-specific membrane antigen) com tomografia de emissão de positrões (PET) em adultos com cancro da próstata (CP) nos seguintes contextos clínicos:*

- Estadiamento primário de doentes com CP de risco elevado, antes da terapêutica curativa primária;*
- Suspeita de recidiva de CP em doentes com aumento dos níveis séricos de antigénio específico da próstata (PSA), após terapêutica curativa primária;*
- Identificação de doentes com progressão do cancro da próstata resistente à castração metastático (CPRCm) positivo para o PSMA, para os quais seja indicada terapêutica dirigida ao PSMA*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

14/03/2025

Locametz (Gálio (<sup>68</sup>Ga) gozetotido)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 10/03/2025

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Gálio (<sup>68</sup>Ga) gozetotido

**Nome do medicamento:** Locametz

**Apresentação:** 1 frasco para injetáveis, Conjunto para preparações radiofarmacêuticas, 25 µg, nº registo: 5850268

**Titular da AIM:** Novartis Europharm Limited

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO FINANCIADA:** *Locametz, após marcação radioativa com gálio-68, é indicado para deteção de lesões positivas para o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA, prostate-specific membrane antigen) com tomografia de emissão de positrões (PET) em adultos com cancro da próstata (CP) nos seguintes contextos clínicos:*

- *Estadiamento primário de doentes com CP de risco elevado, antes da terapêutica curativa primária;*
- *Suspeita de recidiva de CP em doentes com aumento dos níveis séricos de antígeno específico da próstata (PSA), após terapêutica curativa primária;*
- *Identificação de doentes com progressão do cancro da próstata resistente à castração metastático (CPRCm) positivo para o PSMA, para os quais seja indicada terapêutica dirigida ao PSMA.*

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Locametz (Gálio (<sup>68</sup>Ga) gozetotido) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação:

*Locametz, após marcação radioativa com gálio-68, é indicado para deteção de lesões positivas para o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA, prostate-specific membrane antigen) com tomografia de emissão de positrões (PET) em adultos com cancro da próstata (CP) nos seguintes contextos clínicos:*

- *Estadiamento primário de doentes com CP de risco elevado, antes da terapêutica curativa primária;*

- *Suspeita de recidiva de CP em doentes com aumento dos níveis séricos de antigénio específico da próstata (PSA), após terapêutica curativa primária;*
- *Identificação de doentes com progressão do cancro da próstata resistente à castração metastático (CPRCm) positivo para o PSMA, para os quais seja indicada terapêutica dirigida ao PSMA.*

Não foi possível demonstrar valor acrescentado de Locametz face ao comparador Gálio-68 PSMA (medicamento manipulado). Contudo, foi recomendado o seu financiamento ao abrigo da legislação em vigor.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Locametz (Gálio (<sup>68</sup>Ga) gozetotido) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro da próstata é o segundo cancro mais comum nos homens e foi a 5ª principal causa de morte nos homens em 2020. A mediana da idade ao diagnóstico é de 68 anos. Por afetar principalmente homens idosos, é um problema dos países desenvolvidos (esperança média de vida superior).

Com base nas estimativas do GLOBOCAN para 2020, foram registados 1.414.259 novos casos de cancro da próstata e 375 mil mortes por cancro da próstata mundialmente. Na Europa, em 2020, a incidência foi de 473.344 casos, correspondendo a 10.8% dos diagnósticos de cancro (20% para os homens).

Em Portugal, é o 2º cancro mais comum, depois do cancro da mama. Em 2020, registaram-se 6.759 novos casos de cancro da próstata.

As taxas de incidência variam de 6.3 até 83.4 por 100.000 homens. A incidência é maior na Austrália/Nova Zelândia, na América do Norte e na Europa Ocidental e do Norte. As diferenças na taxa de incidência nos

diferentes países provavelmente refletem o uso do doseamento de PSA como teste diagnóstico e o envelhecimento da população. Os padrões regionais de taxa de mortalidade não acompanham os padrões de incidência.

Os fatores que determinam o risco de desenvolvimento de cancro da próstata ainda não são totalmente conhecidos, mas incluem a idade avançada, a história familiar e a etnia.

O cancro da próstata pode ser esporádico (na maioria dos casos), familiar (nos doentes que têm história familiar desta doença, podendo contribuir fatores genéticos ou outros fatores partilhados – dieta/ambiente e estilo de vida) ou ainda hereditário (quando o doente apresenta uma variante genética patogénica que se associa a um aumento de risco para cancro da próstata).

O peso da doença na sociedade é limitado por atingir homens na sua maioria aposentados ou pré aposentados. Esse peso reflete-se também nos cuidadores do doente e nos recursos que se torna necessário mobilizar. Embora inicialmente a doença possa ser assintomática, os doentes acabam por desenvolver complicações ligadas com a metastização óssea. A dor é a manifestação mais frequente. A dor crónica não controlada tem um impacto relevante na qualidade de vida do doente e da sua família.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O antigénio de membrana específico da próstata (PSMA) é uma proteína transmembranar com elevada expressão no tecido tumoral de mais de 80% dos homens com Cancro da Próstata. É um biomarcador independente desta doença oncológica, considerando que a sua expressão aumenta durante a progressão da doença. Níveis mais elevados correlacionam-se com um pior prognóstico, recorrência de doença e presença de mutações de DNA. A relevância do PSMA na gestão da doença do cancro da próstata sublinha a necessidade de medicamentos aprovados capazes de detetar lesões positivas para este biomarcador aquando da realização de PET/TAC.

O medicamento em causa trata-se de um kit frio, já que o frasco para injetáveis contém 25 microgramas de gozetotido, não fazendo o radionuclídeo parte deste conjunto. Assim, e antes da administração ao doente, o gozetotido deve ser reconstituído e radiomarcado.

A radiomarcagem deste kit consegue-se através da recolha do eluído de um gerador de germânio-68/gálio-68 (<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga) (de entre os que estão referenciados no RCM do medicamento), para o liofilizado de gozetotido contido no frasco. Esta solução, agora radioativa, deve ser diluída com água para injetáveis ou solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) conforme RCM antes da administração ao doente.

## Locametz (Gálio (<sup>68</sup>Ga) gozetotido)

Após administração, o gozetotido de gálio (<sup>68</sup>Ga) liga-se às células que expressam o PSMA, incluindo células malignas no cancro da próstata, que sobreexpressam o PSMA. O gálio-68 é um radionuclídeo com um teor de emissão que permite a imagiologia PET. Com base na intensidade dos sinais, as imagens obtidas por PET com gozetotido de gálio (<sup>68</sup>Ga) indicam a presença da proteína PSMA nos tecidos.

A alternativa ao fármaco em avaliação é o “Gálio-68 PSMA”, um medicamento manipulado que, devido à sua composição equiparável, tem o mesmo mecanismo de ação do medicamento em avaliação. Atualmente este manipulado é comercializado em Portugal pela ISODER, por via de Autorização de fabrico concedida ao Instituto ICNAS (Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde).

Adequação das apresentações à posologia: Locametz encontra-se numa apresentação multidoso que permitirá a administração a cerca de 6-8 indivíduos e por ser um kit frio, passível de ser radiomarcado no serviço onde vai posteriormente ser utilizado, permite uma melhor gestão do mesmo, evitando desperdícios.

Advertências e precauções de utilização: Este medicamento só deve ser administrado por profissionais de saúde formados e com conhecimentos técnicos na utilização e manuseamento de agentes de diagnóstico de medicina nuclear e apenas em instalações destinadas a medicina nuclear. Devem ser garantidos os procedimentos de segurança no manuseamento, reconstituição e marcação radioativa para proteger doentes e profissionais de saúde da exposição não intencional à radiação.

## 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Manipulado de Gálio-68-PSMA.

### Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de gozetotido de gálio ( <sup>68</sup> Ga) é 1,8-2,2 MBq/kg de peso corporal, com uma dose mínima de 111 MBq até uma dose máxima de 259 MBq. Cada kit de Locametz permite a administração entre 6 a 8 doentes.  Este medicamento só deve ser administrado por profissionais de saúde formados e com conhecimentos técnicos na utilização e manuseamento de agentes de diagnóstico de medicina nuclear e apenas em instalações destinadas a medicina nuclear.
	Medicamento comparador	Manipulado produzido pelo ICNAS tem a dosagem de 111 mbq por Kit + radiomarcagem com <sup>68</sup> Ga. Cada kit permite a administração a 1 doente de 62 Kg, aproximadamente.

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Necessidade de radiomarcção com Ga68. O Titular de AIM poderá fornecer o radiofármaco já radiomarcado com gálio. Realização de PET- Tomografia de positrões com 68 Ga- Péptidos.
	Medicamento comparador	Fornecido radiomarcado, com semivida de 68 min. Realização de PET- Tomografia de positrões com 68 Ga- Péptidos.

## 4. Descrição dos estudos avaliados

O medicamento Locametz (Gálio (<sup>68</sup>Ga) gozetotido) obteve Autorização de Introdução no Mercado (AIM) a 09/12/2022 na indicação “Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico. Locametz, após marcação radioativa com gálio-68, é indicado para deteção de lesões positivas para o antigénio de membrana específico da próstata (PSMA, prostate-specific membrane antigen) com tomografia de emissão de positrões (PET) em adultos com cancro da próstata (CP) nos seguintes contextos clínicos:

- Estadiamento primário de doentes com CP de risco elevado, antes da terapêutica curativa primária;
- Suspeita de recidiva de CP em doentes com aumento dos níveis séricos de antigénio específico da próstata (PSA), após terapêutica curativa primária;
- Identificação de doentes com progressão do cancro da próstata resistente à castração metastático (CPRCm) positivo para o PSMA, para os quais seja indicada terapêutica dirigida ao PSMA.

A concessão desta AIM foi considerada uma “literature-based application”. Para além da apresentação de estudos retrospectivos, o titular de AIM apresentou dois estudos prospetivos para demonstração da eficácia e segurança clínicas e que deram origem às publicações van Kalmthout et al, 2020 e Fendler et al, 2019, abaixo descritas.

### Estadiamento primário em doentes com Cancro da Próstata confirmado - (van Kalmthout et al, 2020)

Estudo prospetivo e multicêntrico para avaliar a sensibilidade na deteção de metástases nos gânglios linfáticos durante o estadiamento primário antes da disseção externa dos gânglios linfáticos pélvicos (ePLND) em doentes com Cancro da Próstata recentemente diagnosticado, através da realização de exames PET/TAC com gozetotido de gálio (<sup>68</sup>Ga). Foram incluídos 103 doentes adultos do sexo masculino com cancro da próstata, a quem foi administrada uma dose intravenosa de 1,5 Mbq/kg do fármaco em avaliação. Após 60 minutos da administração, foram efetuados os exames PET avaliados primeiramente por médicos de medicina nuclear. As imagens PET/TAC

foram depois avaliadas por dois revisores independentes sob ocultação e a ePLND foi o padrão de referência histopatológico para 96 dos 103 (93%) doentes. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo (VPP e VPN, respetivamente) baseada no doente da imagem PET/TAC com gozetotido de gálio (<sup>68</sup>Ga) foram calculadas por doente e por região. A deteção de metástases nos nódulos linfáticos (MNL) por doente estão resumidos na Tabela 1.

	<b>Baseado no doente N=96<sup>1</sup></b>
Sensibilidade (IC 95%)	42% (27; 58)
Especificidade (IC 95%)	91% (79; 97)
VPP	77% (54; 91)
VPN	68% (56; 78)
<sup>1</sup> População avaliável	

Tabela 1 - Resultados de eficácia no estadiamento primário em doentes com cancro da próstata (RCM Locametz)

A concordância foi moderada ( $\kappa = 0,58$ ) entre os médicos de medicina nuclear que examinaram as imagens. A concordância entre os leitores foi substancial ( $\kappa = 0,67$ ) para os 2 revisores independentes sob ocultação.

#### Sensibilidade diagnóstica em doentes com CP com recidiva bioquímica - (Fendler et al, 2019)

Estudo prospetivo, multicêntrico e de braço único que incluiu 635 doentes adultos do sexo masculino com cancro da próstata comprovado histologicamente e com recidiva bioquímica (RBQ), após prostatectomia (N=262), radioterapia (N=169) ou ambas (N=204). A recidiva bioquímica foi definida como PSA sérico  $\geq 0,2$  ng/ml durante mais de 6 semanas após prostatectomia ou por um aumento no PSA sérico em pelo menos 2 ng/ml acima do nadir após radioterapia definitiva.

Os doentes tinham um nível mediano de PSA de 2,1 ng/ml acima do nadir após radioterapia (intervalo: 0,1-1154 ng/ml). Os critérios de exclusão estavam relacionados com a utilização de terapêutica experimental concomitante, utilização de tratamento para neoplasia maligna não prostática e incapacidade ou intolerância para fazer exame PET.

Estava disponível para 223 de 635 (35,1%) doentes um padrão de referência composto, incluindo histopatologia, série de níveis séricos de PSA e achados imagiológicos (TAC, RM, e/ou cintigrafia óssea), enquanto que para 93 (14,6%) doentes apenas estavam disponíveis referências histopatológicas. Os exames PET/TAC foram revistos por 3 revisores independentes, sob ocultação da informação clínica, exceto o tipo de terapêutica primária e o nível sérico de PSA mais recente.

Como endpoint primário do estudo foi utilizado o Valor Preditivo Positivo (VPP) por doente e por região. As lesões foram validadas por análise histopatológica e pelo padrão de referência composto. Os endpoints secundários incluíram sensibilidade (por doente e por região), taxa de deteção (estratificada por níveis de PSA e tempo de duplicação do PSA), concordância entre leitores e segurança.

## Locametz (Gálio (<sup>68</sup>Ga) gozetotido)

Ao nível da interpretação das imagens dos exames PET, estiveram envolvidos 9 leitores independentes sob ocultação da informação clínica (à exceção do tipo de terapêutica primária e o nível sérico de PSA mais recente). Cada doente teve o seu exame lido por 3 destes.

A deteção de lesões positivas para o PSMA ocorreu em 475 dos 635 (75%) doentes que receberam gozetotido de gálio (68Ga) e a taxa de deteção aumentou significativamente com os níveis de PSA. A taxa de deteção de lesões positivas por PET com gozetotido de gálio (68Ga) aumentou com o aumento dos níveis séricos de PSA. A sensibilidade e o valor preditivo positivo (VPP) do exame PET/TAC com gozetotido de gálio (68Ga) estão resumidos na Tabela 2. A variabilidade inter-revisor Fleiss  $\kappa$  para o PET/TAC com gozetotido de gálio (68Ga) variou de 0,65 (IC 95%: 0,61; 0,70) a 0,78 (IC 95%: 0,73; 0,82) nas várias regiões avaliadas (leito prostático, nódulos pélvicos, tecidos moles extra pélvicos e ossos).

	<b>Padrão de referência composto N=223<sup>1</sup></b>	<b>Padrão de referência histopatológico N=93<sup>1</sup></b>
Sensibilidade por doente (IC 95%)	NA	92% (84; 96)
Sensibilidade por região (IC 95%)	NA	90% (82; 95)
VPP por doente (IC 95%)	92% (88; 95)	84% (75; 90)
VPP por região (IC 95%)	92% (88; 95)	84% (76; 91)

<sup>1</sup> População avaliável

Tabela 2 - Resultados de eficácia em doentes com cancro da próstata comprovado histologicamente e em recidiva bioquímica. (RCM Locametz)

## 5. Valor terapêutico acrescentado

Não foi possível demonstrar a existência de valor acrescentado de Locametz em comparação com a alternativa terapêutica (Gálio-68 PSMA).

## 6. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa terapêutica considerada na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Locametz (Gálio (68Ga) gozetotido) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

## 7. Conclusões

O medicamento Locametz (Gálio (68Ga) gozetotido) obteve Autorização de Introdução no Mercado (AIM) a 09/12/2022 na indicação “Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico. Locametz, após marcação

## Locametz (Gálio (<sup>68</sup>Ga) gozetotido)

radioativa com gálio-68, é indicado para deteção de lesões positivas para o antigénio de membrana específico da próstata (PSMA, prostate-specific membrane antigen) com tomografia de emissão de positrões (PET) em adultos com cancro da próstata (CP) nos seguintes contextos clínicos:

- Estadiamento primário de doentes com CP de risco elevado, antes da terapêutica curativa primária;
- Suspeita de recidiva de CP em doentes com aumento dos níveis séricos de antigénio específico da próstata (PSA), após terapêutica curativa primária;
- Identificação de doentes com progressão do cancro da próstata resistente à castração metastático (CPRCm) positivo para o PSMA, para os quais seja indicada terapêutica dirigida ao PSMA.

O Ga-68 PSMA tem uso bem estabelecido na prática clínica portuguesa. O medicamento em avaliação, através da sua AIM que assegura a qualidade, segurança e eficácia, mostra utilidade em ser incluído no arsenal diagnóstico disponível no SNS, para as populações a que se refere a indicação autorizada. Assim, recomenda-se o seu financiamento ao abrigo da legislação em vigor.

Esta conclusão deve-se aos seguintes factos:

- O Gálio PSMA possui uma utilização bem estabelecida há vários anos na prática clínica;
- Não foram submetidos estudos randomizados e controlados da utilização do Locametz na indicação em avaliação;
- Os estudos prospetivos publicados e que deram origem à AIM (van Kalmthout et al, 2020) e (Fendler et al, 2019), sugerem que o Locametz é eficaz na deteção de lesões positivas para o antigénio de membrana específico da próstata (PSMA) nos contextos clínicos em avaliação;
- Trata-se de um medicamento com AIM válida, verificando-se que os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia estão assegurados.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 8. Referências bibliográficas

- EPAR. Assessment report: Locametz. Procedure No. Procedure No. EMEA/H/C/005488/0000. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/871509/2022. 13 October 2022.
- RCM Locametz. Resumo das características do medicamento. Locametz.
- van Kalmthout LWM, van Melick HHE, Lavalaye J, et al. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer. J Urol. 2020;203(3):537-545. doi:10.1097/JU.0000000000000531
- Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(6):856-863. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0096.