Conitec

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Nº 661
Junho de 2021

Cabozantinibe ou nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-3466
Site: http://conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório
UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

Haliton Alves de Oliveira Júnior
Jessica Yumi Matuoka
Wendel Mombaque dos Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)
Laís Lessa Neiva Pantuzza

Revisão
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)
Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

Coordenação
Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão
Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto n° 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população[1].

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS

[1] BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Processo de seleção de estudos 44

Figura 2. Network Plot da NMA para sobrevida livre de progressão. 64

Figura 3. Network Plot da NMA para sobrevida global. 67

Figura 4. Network Plot da NMA para taxa de resposta clínica. 70

Figura 5. Network Plot da NMA para taxa de resposta completa. 73

Figura 6. Network Plot da NMA para taxa de resposta parcial. 75

Figura 7. Network Plot da NMA para taxa de resposta para doença estável. 78

Figura 8. Network Plot da NMA para taxa de resposta para doença progressiva. 81

Figura 9. Network Plot – Eventos adversos gerais. 84

Figura 10. Network Plot da NMA para evento adverso grave. 86

Figura 11. Network plot da NMA para descontinuação devido a evento adverso. 88

Figura 12. Diagrama de transição. 143

Figura 13. Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos. 152

Figura 14. Diagrama de tornado para efetividade – anos de vida ganhos. 154

Figura 15. Diagrama de tornado para custo – anos de vida ganhos. 154

Figura 16. Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – anos de vida ganhos. 155

Figura 17. Scartterplot de custo-efetividade – anos de vida ganhos. 155

Figura 18. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – anos de vida ganhos. 156

Figura 19. Análise de custo-efetividade – anos de vida ajustado pela qualidade. 157

Figura 20. Diagrama de tornado para efetividade – anos de vida ajustados pela qualidade. 158

Figura 21. Diagrama de tornado para custo – anos de vida ajustados pela qualidade. 159

Figura 22. Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – anos de vida ajustados pela qualidade. 159

Figura 23. Scartterplot de custo-efetividade – anos de vida ajustados pela qualidade. 160

Figura 24. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – anos de vida ajustados pela qualidade. 160

Figura 25. Diagrama de tornado do axitinibe - Análise de Impacto Orçamentário. 170

Figura 26. Diagrama de tornado do cabozantinibe - Análise de Impacto Orçamentário. 171

Figura 27. Diagrama de tornado do lenvatinibe associado ao everolimo - Análise de Impacto Orçamentário. 173

Figura 28. Diagrama de tornado do nivolumabe - Análise de Impacto Orçamentário. 174

Figura 29. Diagrama de tornado do pazopanibe - Análise de Impacto Orçamentário. 176

Figura 30. Diagrama de tornado do sunitinibe - Análise de Impacto Orçamentário. 177

Figura 31. Diagrama de tornado do tensirolimo - Análise de Impacto Orçamentário. 179

Figura 32. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede – Sobrevida livre de progressão. 261

Figura 33. Indirectness contributions – Sobrevida livre de progressão. 262

Figura 34. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede – Sobrevida global. 271

Figura 35. Indirectness contributions – Sobrevida global. 272

Figura 36. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - taxa de resposta clínica. 281

Figura 37. Indirectness contributions – taxa de resposta clínica. 282

Figura 38. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - taxa de resposta completa. 291

Figura 39. Indirectness contributions – taxa de resposta completa. 292

Figura 40. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - taxa de resposta parcial. 302

Figura 41. Indirectness contributions – taxa de resposta parcial. 303

Figura 42. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - taxa de resposta para doença estável. 313

Figura 43. Indirectness contributions – taxa de resposta para doença estável. 314

Figura 44. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - taxa de resposta para doença progressiva. 323

Figura 45. Indirectness contributions – taxa de resposta para doença progressiva. 324

Figura 46. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - evento adverso. 333

Figura 47. Indirectness contributions – taxa de resposta para evento adverso. 334

Figura 48. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - evento adverso sério. 343

Figura 49. Indirectness contributions – evento adverso sério. 344

Figura 50. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - descontinuação devido a evento adverso. 353

Figura 51. Indirectness contributions – descontinuação devido a evento adverso. 354

Figura 52. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus cabozantinibe. 355

Figura 53. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus everolimo. 355

Figura 54. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus everolimo. 356

Figura 55. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus nivolumabe. 356

Figura 56. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus pazopanibe. 357

Figura 57. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus sorafenibe. 357

Figura 58. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus sunitinibe. 358

Figura 59. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus tensirolimo. 358

Figura 60. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus everolimo. 359

Figura 61. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus lenvatinibe associado a everolimo. 359

Figura 62. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus nivolumabe. 360

Figura 63. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus pazopanibe. 360

Figura 64. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus sorafenibe. 361

Figura 65. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus sunitinibe. 361

Figura 66. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus tensirolimo. 362

Figura 67. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus lenvatinibe associado a everolimo. 362

Figura 68. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus nivolumabe. 363

Figura 69. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus pazopanibe. 363

Figura 70. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus sorafenibe. 364

Figura 71. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus sunitinibe. 364

Figura 72. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus tensirolimo. 365

Figura 73. Diagrama de tornado, anos de vida –lenvatinibe associado a everolimo versus nivolumabe. 365

Figura 74. Diagrama de tornado, anos de vida –lenvatinibe associado a everolimo versus pazopanibe. 366

Figura 75. Diagrama de tornado, anos de vida –lenvatinibe associado a everolimo versus sorafenibe. 366

Figura 76. Diagrama de tornado, anos de vida –lenvatinibe associado a everolimo versus sunitinibe. 367

Figura 77. Diagrama de tornado, anos de vida – lenvatinibe associado a everolimo versus tensirolimo. 367

Figura 78. Diagrama de tornado, anos de vida – nivolumabe versus pazopanibe. 368

Figura 79. Diagrama de tornado, anos de vida – nivolumabe versus sorafenibe. 368

Figura 80. Diagrama de tornado, anos de vida – nivolumabe versus sunitinibe. 369

Figura 81. Diagrama de tornado, anos de vida – nivolumabe versus tensirolimo. 369

Figura 82. Diagrama de tornado, anos de vida – pazopanibe versus sorafenibe. 370

Figura 83. Diagrama de tornado, anos de vida – pazopanibe versus sunitinibe. 370

Figura 84. Diagrama de tornado, anos de vida – pazopanibe versus tensirolimo. 371

Figura 85. Diagrama de tornado, anos de vida – sorafenibe versus sunitinibe. 371

Figura 86. Diagrama de tornado, anos de vida – sorafenibe versus tensirolimo. 372

Figura 87. Diagrama de tornado, anos de vida – sunitinibe versus tensirolimo. 372

Figura 88. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe versus cabozantinibe. 373

Figura 89. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe versus everolimo. 373

Figura 90. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe versus lenvatinibe associado a everolimo. 374

Figura 91. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe versus nivolumabe. 374

Figura 92. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe versus pazopanibe. 375

Figura 93. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe versus sorafenibe. 375

Figura 94. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe versus sunitinibe. 376

Figura 95. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe versus tensirolimo. 376

Figura 96. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe versus everolimo. 377

Figura 97. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe versus lenvatinibe associado a everolimo. 377

Figura 98. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe versus nivolumabe. 378

Figura 99. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe versus pazopanibe. 378

Figura 100. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe versus sorafenibe. 379

Figura 101. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe versus sunitinibe. 379

Figura 102. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe versus tensirolimo. 380

Figura 103. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo versus lenvatinibe associado a everolimo. 380

Figura 104. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo versus nivolumabe. 381

Figura 105. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo versus pazopanibe. 381

Figura 106. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo versus sorafenibe. 382

Figura 107. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo versus sunitinibe. 382

Figura 108. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo versus tensirolimo. 383

Figura 109. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – lenvatinibe associado a everolimo versus nivolumabe. 383

Figura 110. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – lenvatinibe associado a everolimo versus pazopanibe. 384

Figura 111. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – lenvatinibe associado a everolimo versus sorafenibe. 384

Figura 112. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – lenvatinibe associado a everolimo versus pazopanibe. 385

Figura 113. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – lenvatinibe associado a everolimo versus tensirolimo. 385

Figura 114. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – nivolumabe versus pazopanibe. 386

Figura 115. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – nivolumabe versus sorafenibe. 386

Figura 116. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – nivolumabe versus sunitinibe. 387

Figura 117. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – nivolumabe versus tensirolimo.....387

Figura 118. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – pazopanibe versus sorafenibe. 388

Figura 119. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – pazopanibe versus sunitinibe. 388

Figura 120. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – pazopanibe versus tensirolimo. 389

Figura 121. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – sorafenibe versus sunitinibe. 389

Figura 122. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – sorafenibe versus tensirolimo. 390

Figura 123. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – sunitinibe versus tensirolimo. 390

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Prevalência da extensão de CCR. 25

Quadro 2. Escore ISUP. 27

Quadro 3. Classificação TNM. 28

Quadro 4. Relação de fatores de risco e sobrevida global. 30

Quadro 5. Prognóstico para CCR metastático. 30

Quadro 6. Descrição técnica da tecnologia - Levomalato de cabozantinibe[81] 32

Quadro 7. Descrição técnica da tecnologia – Nivolumabe.[82] 34

Quadro 8. Valor unitário das tecnologias levomalato de cabozantinibe e nivolumabe. 38

Quadro 9. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (Acrônimo PICOS). 39

Quadro 10. Busca de dados no Medline via PubMed e Embase. 40

Quadro 11. Característica dos estudos incluídos. 45

Quadro 12. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0). 63

Quadro 13. League table da NMA para sobrevida livre de progressão. 66

Quadro 14. League table da NMA para sobrevida global. 69

Quadro 15. League table da NMA para taxa de resposta clínica. 72

Quadro 16. League table da NMA para taxa de resposta completa. 74

Quadro 17. League table da NMA para taxa de resposta parcial. 77

Quadro 18. League table da NMA para taxa de resposta para doença estável. 80

Quadro 19. League table da NMA para taxa de resposta para doença progressiva. 83

Quadro 20. League table da NMA para evento adverso. 85

Quadro 21. League table da NMA para evento adverso grave. 87

Quadro 22. *League table* da NMA para descontinuação devido a adverso. 89

Quadro 23. Avaliação geral da evidência – sobrevida livre de progressão. 91

Quadro 24. Avaliação geral da evidência – sobrevida global. 96

Quadro 25. Avaliação geral da evidência – taxa de resposta clínica. 101

Quadro 26. Avaliação geral da evidência – taxa de resposta completa. 105

Quadro 27. Avaliação geral da evidência – taxa de resposta parcial. 109

Quadro 28. Avaliação geral da evidência – taxa de resposta para doença estável. 114

Quadro 29. Avaliação geral da evidência – taxa de resposta para doença progressiva. 119

Quadro 30. Avaliação geral da evidência – evento adverso geral. 125

Quadro 31. Avaliação geral da evidência –evento adverso grave. 130

Quadro 32. Avaliação geral da evidência – descontinuação devido a evento adverso. 136

Quadro 33. Características do modelo de análise de custo-efetividade. 141

Quadro 34. Variáveis de transição. 145

Quadro 35. Custo dos medicamentos. 147

Quadro 36. Custos de acompanhamento. 148

Quadro 37. Custos do modelo agrupados conforme fase de progressão. 151

Quadro 38. Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos. 153

Quadro 39. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – anos de vida ganhos. 156

Quadro 40. Análise de custo-efetividade – anos de vida ajustados pela qualidade. 158

Quadro 41. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – anos de vida ajustados pela qualidade. 161

Quadro 42. Estimativa de procedimentos no período de 2012 a 2025. 163

Quadro 43. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário. 163

Quadro 44. Dinâmica de mercado proposta (market share). 164

Quadro 45. Custos da análise de impacto orçamentário. 167

Quadro 46. Resultados da análise de impacto orçamentário do axitinibe (caso-base). 169

Quadro 47. Resultados da análise de impacto orçamentário do cabozantinibe (caso-base). 170

Quadro 48. Resultados da análise de impacto orçamentário do lenvatinibe associado ao everolimo (caso-base). 172

Quadro 49. Resultados da análise de impacto orçamentário do nivolumabe (caso-base). 173

Quadro 50. Resultados da análise de impacto orçamentário do pazopanibe (caso-base). 175

Quadro 51. Resultados da análise de impacto orçamentário do sunitinibe (caso-base). 176

Quadro 52. Resultados da análise de impacto orçamentário do tensirolimo (caso-base). 178

Quadro 53. Medicamentos potenciais para o tratamento de segunda linha do CCR. 184

Quadro 54. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 60/2021 de acordo com a origem. 189

Quadro 55. Características demográficas relatadas pelos participantes da consulta pública nº 60/2021 por meio do formulário técnico-científico. 189

Quadro 56. Análise de custo-efetividade apresentada pela empresa. 198

Quadro 57. Análise de custo-efetividade apresentada adicional para anos de vida. 200

Quadro 58. Análise de custo-efetividade apresentada adicional para anos de vida ajustados pela qualidade. 200

Quadro 59. Resultados da análise de impacto orçamentário do cabozantinibe (caso-base). 201

Quadro 60. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 60/2021 de acordo com a origem. 203

Quadro 61. Características demográficas relatadas pelos participantes da consulta pública nº 60/2021 por meio do formulário técnico-científico. 203

Quadro 54. Estudos excluídos após leitura de texto completo. 221

Quadro 60. Característica dos estudos incluídos. 246

Quadro 61. Resultados consolidados dos estudos. 250

Quadro 57. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - Sobrevida livre de progressão. 253

Quadro 58. Comparação de estudos por contribuição na NMA - Sobrevida livre de progressão. 257

Quadro 59. Comparação de intervenções por contribuição na NMA – Sobrevida geral. 263

Quadro 60. Comparação de estudos por contribuição na NMA - OS. 267

Quadro 61. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - taxa de resposta clínica 273

Quadro 62. Comparação de estudos por contribuição na NMA - taxa de resposta clínica. 277

Quadro 63. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - Taxa de resposta completa. 283

Quadro 64. Comparação de estudos por contribuição na NMA - taxa de resposta completa. 287

Quadro 65. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - taxa de resposta parcial.....293

Quadro 66. Comparação de estudos por contribuição na NMA - taxa de resposta parcial. 298

Quadro 67. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - taxa de resposta de doença estável. 304

Quadro 68. Comparação de estudos por contribuição na NMA - taxa de resposta para doença estável. 309

Quadro 69. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - taxa de resposta de doença progressiva. 315

Quadro 70. Comparação de estudos por contribuição na NMA - taxa de resposta de doença progressiva. 319

Quadro 71. Comparação de intervenções por contribuição na NMA – evento adverso. 325

Quadro 72. Comparação de estudos por contribuição na NMA - evento adverso. 329

Quadro 73. Comparação de intervenções por contribuição na NMA – evento adverso sério. 335

Quadro 74. Comparação de estudos por contribuição na NMA - evento adverso sério. 339

Quadro 75. Comparação de intervenções por contribuição na NMA – descontinuação devido a evento adverso. 345

Quadro 76. Comparação de estudos por contribuição na NMA - descontinuação devido a evento adverso. 349

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 18

2. CONFLITOS DE INTERESSE 18

3. RESUMO EXECUTIVO 19

4. INTRODUÇÃO 24

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos 24

4.2 Diagnóstico 25

4.3 Avaliação por imagem 25

4.4 Biópsia 26

4.5 Patologia 27

4.6 Avaliação da extensão da doença (estadiamento) 27

4.7 Exames laboratoriais 29

4.8 Fatores Prognósticos 29

4.9 Tratamento recomendado 30

5. FICHAS TÉCNICAS DAS TECNOLOGIAS 32

6. MÉTODO 38

6.1 Objetivo do relatório 38

6.2 Pergunta de pesquisa 39

6.5 Elegibilidade e triagem 41

6.6 Risco de viés, avaliação da qualidade do relato e qualidade da evidência 41

6.7 Análise de dados 42

6.8 CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) 90

6.6 Limitações 140

7. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE 141

7.1 Desenho do estudo 141

7.1.2 Intervenção e comparadores 142
7.1.3 Desfechos - medidas de efetividade 142
7.1.4 Modelo escolhido 143
7.1.5 Horizonte temporal 144
7.1.6 Taxa de desconto 144
7.1.7 Efeitos 144
7.1.8 Perspectiva 146
7.1.9 Limiar de disposição a pagar 146
7.1.10 Custos 146
7.1.11 Análise de sensibilidade 151
7.2.1 Resultado da análise de custo-efetividade - desfecho para anos de vida ganhos 152
7.2.2 Resultado da análise de custo-efetividade - Desfecho anos de vida ajustado pela qualidade (QALY) 157
7.3 Limitações 161
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 163
8.1.1 População 163
8.1.2 Dinâmica de mercado – *Market share* 164
8.1.3 Horizonte temporal 166
8.1.4 Perspectiva 166
8.1.5 Comparadores 166
8.1.6 Custos 166
8.1.7 Análise de sensibilidade 167
8.1.8 Suposições do modelo 168
8.2 Resultados 168
8.2.1 Axitinibe 168
8.2.2 Cabozantinibe 170
8.2.3 Lenvatinibe associado ao everolimo 171
8.2.4 Nivolumabe 173

8.2.5 Pazopanibe 174
8.2.6 Sunitinibe 176
8.2.7 Tensirolimo 177
8.3 Limitações 179
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 180
10. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS 182
11. ACEITABILIDADE 183
12. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 183
13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 183
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS 186
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 187
16. CONSULTA PÚBLICA 188
16.1 Contribuições técnico científicas 188
16.2 Perfil dos participantes 189
16.3 Análise das contribuições 190
16.4 Contribuições de experiência e opinião 202
16.5 Perfil dos participantes 202
16.6 Análise das contribuições 204
16.7 Avaliação global das contribuições 205
17. RECOMENDAÇÃO FINAL 206
18. DECISÃO 206
MATERIAL SUPLEMENTAR 1. REVISÃO SISTEMÁTICA DE META-ANÁLISE 221
MATERIAL SUPLEMENTAR 2. MODELO ECONÔMICO 355

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do cabozantinibe e nivolumabe para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais (CCR) metastático após terapia antiangiogênica (segunda linha de tratamento) considerando o contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR.O presente relatório de recomendação foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário de tratamentos de segunda linha para pacientes adultos CCR, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Levomalato de cabozantinibe (Cabometyx®) e nivolumabe (OPDIVO®).

Indicação: Tratamento de indivíduos adultos com carcinoma de células renais metastático após terapia antiangiogênica (segunda linha de tratamento).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

Contexto: Os carcinomas de células renais (CCR), que se originam no córtex renal, são responsáveis por 80% a 85% de todas as neoplasias renais primárias. Destes, 16% desenvolvem doença metastática. O CCR ocorre predominantemente da sexta à oitava década de vida, com idade mediana de diagnóstico em torno de 64 anos de idade, sendo incomum em pacientes com menos de 40 anos de idade e raro em crianças. No Brasil, estima-se que o câncer renal tenha uma incidência de 3,8 casos por 100.000 habitantes, sendo o mais letal dos cânceres urológicos. A escolha do tratamento para pacientes com doença avançada tem sido baseada em fatores de risco prognósticos historicamente desenvolvidos na era dos inibidores da tirosina quinase (TKIs) e do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR). O efeito deste tipo de tratamento, entretanto, não é duradouro, levando à progressão do CCR e à necessidade de tratamento de segunda linha. A Portaria Nº 1.440, DE 16 de dezembro de 2014, que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR, destacou a inexistência de estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferon. Desde a publicação da DDT de CCR, diversos medicamentos obtiveram aprovação regulatória para o tratamento do CCR. A Conitec recomendou a incorporação do cloridrato de pazopanibe e do malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS. Desta forma, o objetivo deste relatório é de avaliar a qualidade, a efetividade, o custo e o impacto orçamentário dos tratamentos disponíveis para segunda linha de tratamento, principalmente devido à existência de novas evidências que sugerem o uso do cabozantinibe e nivolumabe para essa finalidade.

Pergunta: Qual a eficácia, segurança e a custo-efetividade, em segunda linha de tratamento, do levomalato de cabozantinibe ou nivolumabe em comparação ao everolimo, pazopanibe, sunitibe, ipilimumabe, axitinibe e pembrolizumabe para pacientes adultos com CCR metastático?

Evidências clínicas: A revisão sistemática identificou 4.898 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 4.624 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 263 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra e 11 estudos foram incluídos na análise final. Os onze estudos incluídos representaram ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase II ou III, que representaram uma população total inicial de 5.296 participantes, os quais eram predominantemente do sexo masculino e incluíram os seguintes medicamentos: axitinibe, cloridrato de pazopanibe, dalantercepte, everolimo, ipilimumabe, levomalato de cabozantinibe, malato de sunitinibe, mesilato de lenvatinibe, nivolumabe, tensirolimo e tosilato de sorafenibe. Foi verificado que o uso cabozantinibe, quando comparado ao everolimo, promove melhor

sobrevida global (OR 4,9; IC95% 2,21 – 7,59), resposta clínica global (OR 6,87; IC95% 3,04 – 15,51) e resposta parcial ao tratamento global (OR 6,87; IC95% 3,04 – 15,15). O nivolumabe, comparado ao everolimo, promove melhor sobrevida global (OR 6,1 IC95% 1,90 – 10,29), reposta clínica global (OR 6,89; IC95% 4,02 – 11,79), resposta parcial (OR 7,42; IC95% 4,21 – 13,07) e pior relação para doença estável (OR 0,43; IC95% 0,32 – 0,57). Não foram verificadas diferenças com relação a sobrevida livre de progressão, resposta completa ao tratamento, ocorrência de eventos adversos, ocorrência de eventos adversos graves e descontinuação devido a ocorrência de eventos adversos. As demais análises de comparações em rede por desfecho e avaliação da qualidade metodológica encontram-se disponíveis na integra deste relatório. Na avaliação do risco de viés (RoB 2.0), a principal limitação dos estudos incluídos foi o viés de seleção do resultado reportado e mensuração do desfecho, embora o risco de viés geral seja baixo. A análise do CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) demonstrou que a evidência da meta-análises em rede foi de muito baixa a moderada, principalmente devido à heterogeneidade, incoerência e imprecisão das comparações realizada na rede. Os dados detalhados da avaliação de qualidade dos estudos e da evidência encontram-se disponíveis na integra deste relatório.

Avaliação econômica: A análise econômica foi realizada considerando como população adultos com CCR metastático pós terapia antiangiogênica, localizados no Brasil sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Foram utilizados como comparadores na mesma análise axitinibe, cabozantinibe, everolimo em monoterapia, lenvatinibe associado a everolimo, nivolumabe, pazopanibe, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo. O horizonte temporal considerou a sobrevida da população, sendo considerada uma taxa de desconto de 5% para custo e efetividade. As medidas de efetividade incluíram sobrevida global e anos de vida ajustados pela qualidade. A estimativa dos custos considerou medicamentos, acompanhamento médico, exames de diagnóstico por imagem e exames laboratoriais, considerando a moeda Real (R$). O modelo de análise escolhido foi a análise de sobrevida particionada, com análise de sensibilidade determinística e probabilística. As premissas adotadas no modelo incluíram: os pacientes foram submetidos a tratamento um medicamentoso prévio no contexto metastático; as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas; não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos; não foi considerada a ocorrência de eventos adversos. Os resultados obtidos, considerando os medicamentos de escolha do presente relatório, para anos de vida, demonstrou que ao comparar com o tratamento atualmente disponível no SUS (everolimo), axitinibe, nivolumabe e cabozantinibe apresentaram maior efetividade e custo. O axitinibe possibilita o incremento de 0,07 anos de vida e um custo adicional de R$ 35.388,45, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 531.643,43 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. O nivolumabe possibilita o incremento de 0,25 anos de vida e um custo adicional de R$ 144.166,97, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 584.454 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. O cabozantinibe possibilita o incremento de 0,34 anos de vida e um custo adicional de R$ 331.544,67, resultando em uma RCEI de R$ 957.544 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. Ao realizar a avaliação para anos de vida ajustado pela qualidade, demonstrou que ao comparar com o tratamento atualmente disponível no SUS (everolimo) o nivolumabe e o cabozantinibe apresentaram maior efetividade e custo. O axitinibe possibilita o incremento de 0,04 anos de vida e um

custo adicional de R$ 35.388,45, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 830.952,54 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. O nivolumabe possibilita o incremento de 0,13 anos de vida ajustados pela qualidade e um custo adicional de R$ 144.166,97, resultando em uma RCEI de R$ 1.053.710 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. O cabozantinibe possibilita o incremento de 0,22 anos de vida e um custo adicional de R$ 331.544,67, resultando em uma RCEI de R$ 1.472.150 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. Os tratamentos realizados com pazopanibe, sorafenibe, tensirolimo, sunitinibe e lenvatinibe associado a everolimo apresentaram maior custo e menor efetividade frente aos demais tratamentos (everolimo, axitinibe, nivolumabe e cabozantinibe), desta forma os resultados detalhados estão disponíveis somente na integra deste relatório. A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que os tratamentos custo-efetivos foram everolimo e cabozantinibe para anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade com um ICER de R$ 1.015.435,36 e R$ 1.590.880,60, respectivamente. A análise de sensibilidade determinística e probabilística detalha de todos os tratamentos encontram-se disponíveis na integra deste relatório.

Análise de impacto orçamentário (AIO): A AIO foi estimada com base em dados secundários, de forma a prever a população elegível para o tratamento no período de 2022 a 2026 (2022 = 556; 2023 = 576; 2024 = 596; 2025 = 615; 2026 = 634 pacientes). A dinâmica de mercado considerou cinco cenários diferentes, sendo a difusão conservadora (5% – 25 %) a escolhida como modelo padrão para a análise. O horizonte temporal foi de 5 anos, considerando a perspectiva do SUS. Os medicamentos avaliados foram axitinibe, cabozantinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, sunitinibe e tensirolimo, os quais foram comparados com o procedimento quimioterapia do carcinoma de rim avançado. O custo do tratamento foi baseado no menor preço do Banco de Preços em Saúde, para compras públicas administrativas, no período entre 13 de novembro de 2019 a 13 de maio de 2021. O período de tratamento considerou a expectativa de vida dos pacientes para cada tratamento, sendo retirados os pacientes no período de análise após óbito (em nenhum dos modelos os pacientes possuíam sobrevida superior a 2 anos). A análise de sensibilidade foi univariada e considerou a alteração da população elegível, dinâmica de mercado e custo do tratamento. As suposições da análise compreenderam: os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes; os pacientes foram submetidos a um tratamento medicamentoso prévio em cenário metastático; as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas; não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos; não foi considerada a ocorrência de eventos adversos; foram considerados somente os custos do tratamento medicamentoso. O tratamento que apresentou o maior o impacto orçamentário, considerando o período de 5 anos para pacientes em seguinte linha do tratamento de CCR, foi o cabozantinibe (R$ 255.234.395), seguido pelo lenvatinibe associado ao everolimo (R$ 133.620.415), sunitinibe (R$ 110.911.063), tensirolimo (R$ 102.931.858), nivolumabe (R$ 66.324.212), pazopanibe (R$ 53.523.810) e axitinibe (R$ 27.438.892). Ao considerar a incorporação do cabozantinibe ao SUS, estima-se um impacto orçamentário de R$ 255.234.395 ao longo de 5 anos (2022 - 2026) na difusão conservadora. E mediante a incorporação do nivolumabe estima-se um impacto orçamentário de R$ 66.324.212 na difusão conservadora. A análise de sensibilidade demonstrou que as variáveis que mais impactaram para axitinibe foi *market share* (incremento de R$ 167.796.362) e

custo do tratamento (R$ 132.860.354); para cabozantinibe foram *market share* (incremento de R$ 1.587.106.929) e população (redução de R$ 63.801.017 e incremento de R$ 127.652.259); para lenvatinibe associado a everolimo foram *market share* (incremento de R$ 825.099.930) e população (redução de R$ 33.401.253 e incremento de R$ 66.830.660); para nivolumabe foram *market share* (incremento de R$ 690.081.344) e custo do tratamento (R$ 208.487.753); para pazopanibe foram *market share* (incremento de R$ 322.482.708) e população (redução de R$ 13.378.784 e incremento de R$ 26.773.270); para sunitinibe foram *market share* (incremento de R$ R$ 670.046.228) e custo do tratamento (R$ R$ 128.761.098); para tensirolimo foram *market share (*incremento de R$ 618.801.034) e população (redução de R$ 25.728.457 e incremento de R$ 51.488.401). As análises se sensibilidade adicionais, incluindo análises por cenários, estão disponíveis no relatório.

Recomendações internacionais: As agências *CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SBU* – recomendam o uso do levomalato de cabozantinibe e do nivolumabe.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Os medicamentos axitinibe, belzutifan, lenvatinibe, savolitinib, tivozanib e vorolanib foram detectados no MHT para pacientes com CCR metastático após terapia antiangiogênica (segunda linha de tratamento).

Considerações finais: O uso cabozantinibe ou nivolumabe, quando comparados ao everolimo, promovem melhor sobrevida global, reposta clínica, resposta parcial ao tratamento e doença estável. A análise de custo-efetividade, para anos de vida ou anos de vida ajustado pela qualidade, demonstrou que ao comparar com o tratamento atualmente disponível no SUS (everolimo) o nivolumabe e o cabozantinibe apresentaram maior efetividade e custo. O incremento de anos de vida para ambos os medicamentos é inferior a um ano (cabozantinibe = 0,34; nivolumabe = 0,25 anos) a um custo incremental mínimo de R$ 144.166,97 e R$ 331.544,67, respectivamente, para nivolumabe e cabozantinibe. Os valores de RCEI foram superiores a R$ 500 mil para o nivolumabe e R$950 mil para o cabozantinibe. Desta forma, caso recomendada a incorporação de cabozantinibe e/ou nivolumabe haverá um incremento inferior a 1 ano de vida para cada paciente a um custo adicional mínimo de R$ 144mil por paciente elegível. Os resultados apresentados devem levar em consideração a qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados. Considerando os resultados da meta-análise em rede, a qualidade da evidência permaneceu entre muito baixa e moderada (CiNeMa). Ademais, também se deve considerar o risco de viés, avaliado pelo RoB 2.0, dos estudos incluídos, a ausência de ECR comparados em pares diretos e o fato de que algumas evidências de tratamentos são baseadas em um único estudo. Devem ser levadas em consideração as limitações apresentadas neste relatório, principalmente com relação ao custo que pode estar subestimado.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária realizada no dia 09 de junho de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do cabozantinibe e do nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático. Considerou-se que, apesar das evidências

de eficácia superiores, os custos do tratamento do cabozantinibe e do nivolumabe são superiores aos tratamentos já disponibilizados, resultando em RCEI e impacto orçamentário elevados ao SUS.

Consulta pública: Os 25 participantes da CP nº 60/2021 realizada entre os dias 30/06/2021 e 19/07/2021 discordam da recomendação preliminar da Conitec de não incorporação do cabozantinibe ou nivolumabe. As contribuições técnico-científicas e de relato de experiência destacam como motivos de discordância, principalmente, as questões de falta de opções de tratamento e ressaltam que os tratamentos avaliados para incorporação são mais efetivos do que os atualmente disponíveis no SUS. A empresa produtora do cabozantinibe encaminhou um extenso material contemplando uma nova avaliação da evidência, avaliação econômica e AIO. As evidências trazidas pela empresa não alteram os resultados apresentados de efetividade do tratamento, uma vez que possuem resultados com a mesma tendência aos contidos neste relatório. As avaliações econômicas tiveram como foco a proposta de compara apresenta pela empresa, a qual propõe compra centralizada, e reduz o custo do tratamento para R$ 11.000,00 por ciclo. Frente a essa informação foi realizada uma análise de custo-efetividade adicional com a proposta encaminhada, de forma que os tratamentos não dominados foram everolimo e cabozantinibe (na análise inicial foram considerados não dominado everolimo, axitinibe, nivolumabe e cabozantinibe). A AIO no cenário base apresentou um impacto incremental de R$ 110.956.095, demonstrando uma redução de R$ 144.278.300 da análise que não considerada a proposta de custo da empresa. Vale ressaltar que os resultados da ACE e AIO estão condicionados à proposta encaminhada pela empresa, ou seja, de forma a compra ser centralizada pelo MS.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária realizada no dia 05 de agosto de 2021, deliberaram por unanimidade pela não incorporação do cabozantinibe e do nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático. O Plenário entendeu que a consulta pública não agregou informações adicionais ao relatório que pudessem alterar a recomendação preliminar, já que não foram enviados estudos que alterassem as evidências científicas apresentadas ou propostas de preço que justificassem sua incorporação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 657/2021.

Decisão: Não incorporar o cabozantinibe ou nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 58, publicada no Diário Oficial da União nº 168, seção 1, página 113, em 3 de setembro de 2021.

4. INTRODUÇÃO

4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

O carcinoma de células renais (CCR) compreende um grupo heterogêneo de cânceres com diferentes alterações genéticas e moleculares subjacentes aos muitos subtipos histológicos.[1] Os CCR de células claras, papilares (tipos 1 e 2) e cromófobos são os tipos mais comuns de câncer de rim e representam 85-90% de todas as neoplasias renais.[1] Cânceres menos comuns incluem adenoma papilar, carcinoma de células claras cístico multilocular, tumor cromófobo oncocítico híbrido, carcinoma dos ductos coletores de Bellini, carcinoma medular renal, carcinoma associado a neuroblastoma e carcinoma mucinoso tubular e de células fusiformes.[1] A Declaração de Consenso de Vancouver da Sociedade Internacional de Patologia Urológica acrescentou mais cinco subtipos de tumor epitelial de carcinoma de células renais: tubulocístico, doença cística adquirida associada, tubulopapilar de células claras, translocação da família da microftalmia e leiomiomatose hereditária associada à síndrome do CCR.[2]

Embora a maioria das massas renais esteja inicialmente confinada a um órgão, a disseminação hematogênica precoce é responsável pela doença metastática no momento do diagnóstico. Os locais mais frequentes de metástases distantes são pulmões, ossos e cérebro, mas as glândulas adrenais, rim contralateral e fígado podem estar envolvidos.[3]

O CCR pode ser esporádico ou hereditário, mas ambas as formas geralmente estão associadas a alterações estruturais do braço curto do cromossomo 3.[4] Estudos de sequenciamento identificaram outros genes condutores que estão envolvidos na patogênese do CCR, incluindo *PBRM1*, *BAP1*, *SETD2*, *TCEB1*, e *KDM5C*.[5-8] As formas hereditárias de CCR incluem a síndrome de von Hippel-Lindau (*VHL 3p25-26*), carcinoma de células renais papilar hereditário (*MET 7q31-34*), síndrome de Birt-Hogg-Dubé (*FLCN 17p11*), leiomiomatose hereditária (*FH 1q42–43*), e esclerose tuberosa (*TSC1 9q34* ou *TSC2 16p13*).[9-13]

Mundialmente, a incidência CCR varia amplamente conforme região,[14] com as taxas mais altas observadas na República Tcheca e na América do Norte.[15] Nos Estados Unidos, há aproximadamente 74.000 novos casos e quase 15.000 mortes por RCC a cada ano.[16] Em todo o mundo, em 2018, havia uma estimativa de 403.000 novos casos de RCC e 175.000 mortes devido ao câncer renal.[17] No Brasil, estima-se que o câncer renal tenha uma incidência de 3,8 casos por 100.000 habitantes, sendo o mais letal dos cânceres urológicos.[18, 19] O câncer de células renais é mais comum em homens, tendo incidência aumentada entre indivíduos diabéticos, obesos, sedentários ou com histórico familiar dessa doença, verificando-se em estudos epidemiológicos um efeito protetor para o consumo moderado de bebidas alcoólicas.[20-24]

O CCR é aproximadamente duas vezes mais comum em homens do que em mulheres.[16] CCR ocorre predominantemente da sexta à oitava década de vida, com idade mediana no diagnóstico em torno de 64 anos de idade, sendo incomum em pacientes com menos de 40 anos de idade e raro em crianças.[25-27] A extensão da doença destes pacientes pode ser observada no Quadro *1*.[28]

Quadro 1. Prevalência da extensão de CCR.

Tipo	Distribuição em porcentual
Doença localizada	65 %
Doença regional	17 %
Doença metastática	16 %
Não classificado	2 %

A taxa de mortalidade por neoplasias renais no Brasil, no período de 1996 a 2010, espelhou a tendência global, em que a maioria dos indivíduos acometidos possui idade superior a 60 anos.[29] A taxa de sobrevida em cinco anos de pacientes com câncer renal dobrou nos últimos 60 anos, de 34% em 1954 para 62% em 1996 e 75% de 2009 a 2015.[30] A incidência de RCC aumentou três vezes mais do que a taxa de mortalidade. Essa melhora na taxa de sobrevida e letalidade se deve principalmente à detecção precoce desses tumores em tamanhos menores (ou seja, <4 cm) e ao tratamento cirúrgico curativo.[31]

O aumento na incidência dos tumores renais pode ser atribuído ao uso mais frequente de exames de imagem para avaliação de pacientes com queixas abdominais, na qual massas renais pequenas têm sido identificadas em muitos pacientes sem sintomas atribuíveis ao trato urinário.[32] Os sintomas incluem dor em flanco, hematúria, massa abdominal palpável, síndromes paraneoplásicas e manifestações de doença metastática, como dor óssea, tosse persistente ou linfadenopatia periférica.[33] O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico do câncer de células renais.[32] Os tumores renais diagnosticados de forma fortuita perfazem em torno de 75% dos casos e estão associados a melhor prognóstico.[34]

4.2 DIAGNÓSTICO

4.2.1 Avaliação por imagem

O critério mais importante para diferenciar lesões malignas, em se tratando de massas renais sólidas, é a presença de realce pós-contraste observado à ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC).[35] Deve ser

observado que massas renais sólidas e captantes de contraste, como CCR, não devem ser diagnosticadas unicamente por métodos de imagem e motivar indicação cirúrgica.[36]

As TCs abdominal e torácica fornecem informações sobre a extensão do tumor primário, condição do rim e presença de metástase. Caso o resultado da TC for inconclusivo, a RM pode fornecer informações adicionais em relação à massa renal, extensão local e presença de trombo_na veia cava e pode ser indicada para pacientes com alergia ao contraste iodado ou para gestantes.[32]

Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) não é recomendada para no diagnóstico e estadiamento do CCR, pois apresenta baixa especificidade para avaliação do tumor primário, embora pareça contribuir na identificação de metástases, o que não altera o prognóstico dos casos.[37]

Metástases ósseas e cerebrais são sintomáticas no momento do diagnóstico. Desta forma, o uso da cintilografia óssea, mediante fosfatase alcalina ou cálcio elevado, a TC ou RM do crânio deve ser realizada na presença de sinais ou sintomas.[32]

4.2.2 Biópsia

A biópsia renal percutânea assistida por métodos de imagem deve ser indicada antes de terapias termoablativas de massas sólidas, sendo procedimento diagnóstico para pacientes sem diagnóstico histopatológico anterior e para amparar estratégias de tratamento.[38] Não é recomendada a realização de biópsias para grandes massas renais em que se antecipa indicação de nefrectomia.[39-41]

Biópsias com agulha grossas (*Core Biopsy*) são precisas no diagnóstico de massas renais, permitindo o diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos e, em alguns casos, a determinação do subtipo de carcinoma de células renais e o grau nuclear de Fuhrman.[42-44] A punção aspirativa por agulha fina apresenta a vantagem teórica de coletar uma amostra maior de elementos celulares, mas possui uma sensibilidade menor (76%) quando comparada a biópsia. As duas técnicas podem ser usadas de forma complementar, elevando ainda mais a acurácia do procedimento.[45-47]

4.2.3 Patologia

O grau de diferenciação celular mais utilizado para tumores renais é a proposta por Fuhrman.[48-50] Para a avaliação das massas renais císticas, recomenda-se a classificação de Bosniak,[51] a qual observa em microscopia convencional o padrão nuclear tumoral quanto ao tamanho do núcleo, regularidade e proeminência do nucléolo:[52]

- Grau I e II: baixo grau.

- Grau III e IV: alto grau.

A *International Society of Urological Pathology* (ISUP) da *World Health Organization* (WHO) de 2014 adotou grau de grupos, no qual os pacientes podem ser classificados conforme o seu grupo de risco ao diagnóstico.[53] Esta classificação permite avaliar as características do tumor com relação a sua velocidade de crescimento, conforme demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2. Escore ISUP.

Escore de Gleason	Escore ISUP	Características do tumor
6 (3 + 3)	1	Crescimento lento
7 (3 + 4)	2	Crescimento intermediário
7 (4 + 3)	3	Crescimento intermediário
8 (4 + 4)	4	Crescimento rápido
9 ou 10 (4 + 5, 5 + 4, 5+5)	5	Crescimento muito rápido.

4.2.4 Avaliação da extensão da doença (estadiamento)

Com a expansão do uso de exames de diagnóstico por imagem de rotina para diferentes patologias ou distúrbios, os pacientes com CCR estão cada vez mais sendo identificados ao acaso, uma vez que muitos pacientes são clinicamente assintomáticos durante grande parte de sua história natural.[54] Assim, o diagnóstico frequentemente não é feito até que a doença esteja localmente avançada (e irressecável) ou tenha metastizado.[31] Além disso, muitos pacientes que inicialmente apresentam doença ressecável eventualmente recorrem à terapia sistêmica (imunoterapia, agentes direcionados molecularmente), cirurgia e radioterapia, os quais podem ter uma função dependendo da extensão da doença, locais de envolvimento e fatores específicos do paciente.[31]

Desta forma, apenas 30% dos pacientes são diagnosticados com base nos sintomas. Em todos os estadiamentos, o CCR pode produzir vários produtos biologicamente ativos semelhantes a hormônios ou citocinas que levam a síndromes paraneoplásicas clinicamente importantes. Os achados de exames de sangue de diagnóstico de rotina podem ser alterados pelo CCR, mas nenhuma mudança é patognomônica. O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico de CCR, mas a presença de uma massa abdominal palpável, varicocele de início recente ou edema de membros inferiores deve sempre levar a avaliações de imagem adicionais para neoplasia retroperitoneal.[54]

O estadiamento do câncer renal deve observar os critérios do sistema TNM de Classificação de Tumores Malignos, conforme disponível no Quadro 3.[55]

Quadro 3. Classificação TNM.

T	
T1a	Tumor ≤ 4 cm e confinado ao rim
T1b	Tumor > 4 e ≤ 7 cm, confinado ao rim
T2a	Tumor > 7 e ≤ 10 cm, confinado ao rim
T2b	Tumor > 10 cm e confinado ao rim
T3a	Tumor se estende para dentro da veia renal ou invade a gordura perirrenal ou a gordura do seio renal, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota
T3b	Tumor se estende para veia cava inferior abaixo do diafragma
T3c	Tumor se estende para dentro da veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
T4	Tumor ultrapassa a fáscia de Gerota incluindo a glândula suprarrenal ipsilateral
N	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Ausência de metástase em linfonodos regionais
M	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Ausência de metástase a distância
Estadiamento agrupado	
Estágio I	Ausência de metástase a distância
Estágio II	T2N0M0, sobrevida em 5 anos de 75%
Estágio III	T12N1M0; T3a-cN0-1M0, sobrevida em 5 anos de 65%
Estágio IV	T4N0-1M0; qqTN2M0, qqTqqNM1, sobrevida em 5 anos de 20%

Legenda: qq: qualquer

4.2.5 Exames laboratoriais

A utilização de exames complementares auxilia o planejamento terapêutico, sendo requisitos para estadiamento e pontuação de escores prognósticos ou parte da boa prática clínica, permitindo a detecção de condições clínicas relevantes relacionadas ao paciente e comorbidades específicas, e incluem:[32]

- Hemograma;
- Bioquímica sérica: ureia, creatinina, provas de função hepática, cálcio corrigido para hipoalbuminemia, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina, albumina e cálcio total e iônico.

4.3 FATORES PROGNÓSTICOS

Fatores clínicos (capacidade funcional [performance status - PS], níveis sanguíneos de hemoglobina, cálcio e desidrogenase láctica), anatômicos (classificação TNM) e histopatológicos (grau histológico – Fuhrman, tipo histopatológico, presença de componente sarcomatoide, invasão microvascular, invasão capsular, necrose tumoral e invasão do sistema coletor) influenciam o prognóstico dos pacientes com CCR e devem ser registrados por ocasião do diagnóstico[56, 57].

O estadiamento do tumor altera significativamente a sobrevida do paciente, enquanto para os pacientes classificados no estadiamento I, a sobrevida em cinco anos é de 94 %. Já para os estadiamentos II, III e IV é de 79%, 59% e 20%, respectivamente. Visando a determinação do tempo médio de sobrevida, os critérios de Heng auxiliam na avaliação do prognóstico de pacientes com CCR[2], o qual avalia o status de desempenho de Karnofsky, tempo desde o diagnóstico até a terapia de primeira linha, concentração de hemoglobina, contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas e concentração sérica de cálcio.[56, 57] Dessa forma, pacientes são classificados conforme a quantidade de fatores de risco (

Quadro *4***Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

[2] Modelo validado para pacientes com CCR metastático para tratamento de primeira linha de tratamento. Desta forma, ao paciente em segunda, os períodos de sobrevida global são inferiores aos apresentados.

Quadro 4. Relação de fatores de risco e sobrevida global.

Fator de risco	Risco geral
Nenhum fator de risco	risco baixo (sobrevida global mediana de 43,2 meses)
1 a 2 fatores de risco	risco intermediário (sobrevida global mediana de 22,5 meses)
3 a 6 fatores de risco	risco alto (sobrevida global mediana de 7,8 meses)

O sistema de estadiamento integrado avalia a predição de sobrevida entre doentes em todas as fases do CCR e se baseia no estágio TNM, grau histológico Fuhrman e capacidade funcional[58] Na doença recidivada ou metastática, inicialmente a escala era proposta com cinco fatores preditores (capacidade funcional de Karnofsky, dosagem sérica da desidrogenase láctica, hemoglobina, cálcio corrigido, e presença/ausência de nefrectomia) para mortalidade por CCR de células claras. Esta foi atualizada em 2004, reduzindo-a para três preditores (índice Karnofsky abaixo de 80%, hemoglobina abaixo de 12 g/dl e calcemia corrigida acima 10 mg/dl), sendo: prognóstico favorável a ausência destes fatores; prognóstico intermediário a presença de um ou dois fatores; prognóstico desfavorável a presença dos três fatores.[58-60]

Quadro 5. Prognóstico para CCR metastático.

Indicador	Prognóstico favorável	Prognóstico intermediário	Prognóstico desfavorável
índice Karnofsky abaixo de 80%,	Ausente		Presente
hemoglobina abaixo de 12 g/dl	Ausente	Um ou dois fatores presentes	Presente
calcemia corrigida acima 10 mg/dl	Ausente		Presente

A presença de evidência laboratorial de inflamação sistêmica (elevação da velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa aumentada, neutrofilia, plaquetose e razão neutrófilos/linfócitos elevada no hemograma) pode identificar pior prognóstico de modo independente.[61, 62] Marcadores moleculares (anidrase carbônica IX, fator de crescimento endotelial vascular, fator induzível por hipóxia, Ki67, p53, proteína homóloga da angiotensina, E-caderina, CD44 e perfil de expressão gênica) não foram capazes de melhorar a capacidade de discriminação das escalas de prognóstico atuais e não são recomendados na rotina assistencial.[32]

4.4 TRATAMENTO RECOMENDADO

Apesar dos avanços na compreensão da biologia do CCR, a cirurgia continua sendo a base do tratamento curativo. Embora a nefrectomia radical tenha sido historicamente o padrão de tratamento para o tratamento de tumores renais, a

detecção de pequenas lesões renais e o acúmulo de evidências de que a doença renal crônica induzida cirurgicamente pode aumentar a morbidade dos pacientes levaram para abordagens mais conservadoras.[63-65]

No entanto, os pacientes com CCR metastático de células claras sem a indicação de procedimento cirúrgico foram tratados com terapia sistêmica baseada em moduladores imunológicos, principalmente interferon α e interleucina-2, mas os resultados foram apenas ligeiramente superiores.[66] Em alguns casos, esses agentes levaram a células T mediando a regressão tumoral secundária ao aumento na mitogênese de linfócitos, citotoxicidade de linfócitos e atividade de células NK *(Natual Killer)* e ativadas por linfocina resultando em redução tumoral.[67]

Na última década, o principal avanço no tratamento do CCR metastático tem sido o desenvolvimento de tratamentos que afetam alvos específicos nas vias biológicas. Os agentes direcionados à via receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), receptor para fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) ou alvo mecanicista da proteína 1 associada à rapamicina e à proteína 1 de ligação à FK506 (mTOR) continuam a ser os pilares do tratamento sistêmico. Embora a melhoria na especificação-alvo tenha diminuído o risco de efeitos tóxicos associados a essas drogas, as respostas completas duráveis continuam sendo a exceção.[68] Desta forma, a escolha do tratamento para pacientes com doença avançada tem sido baseada em fatores de risco prognósticos historicamente desenvolvidos na era dos inibidores da tirosina quinase (TKIs) do VEGFR. O modelo prognóstico *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) integra seis fatores adversos e estratifica os pacientes em grupos de baixo, intermediário ou baixo risco.[57]

Embora muitos avanços tenham sido feitos no tratamento de RCC metastático, existem dados limitados de alta qualidade para ajudar a informar o tratamento de segunda linha, que deve ser acompanhado por equipe especializada.

Terapias de CCR metastático são poucos responsivas frente à utilização de quimioterapia ou radioterapia. Desta forma, os tratamentos que utilizam inibidores de angiogênese têm sido empregados principalmente em primeira linha de tratamento.[69-76] O efeito deste tipo de tratamento não é duradouro, levando à progressão do CCR e à necessidade de tratamento de segunda linha.[69-76] A Portaria Nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014, que Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR, demonstrou que há inexistência de estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada uma dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferon. [32] Posteriormente, em 2018, o cloridrato de pazopanibe e do malato de sunitinibe foi incorporado ao SUS para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS.[77] Adicionalmente, outros medicamentos foram aprovados pela Anvisa para o tratamento do CCR metastático em segunda linha. Desta forma, há necessidade de avaliação da qualidade, efetividade, custo e impacto orçamentário dos

tratamentos disponíveis para segunda linha de tratamento, principalmente devido à existência de novas evidências que sugerem o uso do cabozantinibe e nivolumabe para essa finalidade.[69-76, 78-80]

5. FICHAS TÉCNICAS DAS TECNOLOGIAS

A seguir estão apresentadas as fichas técnicas das tecnologias propostas para incorporação neste relatório.

5.1 LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE

Quadro 6. Descrição técnica da tecnologia - Levomalato de cabozantinibe[81]

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Levomalato de cabozantinibe
Nome comercial	Cabometyx®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 20, 40 e 60 mg.
Detentor do registro	Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.
Fabricante	Patheon Inc., Mississauga, Canadá. Importado por Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.
Indicação aprovada em bula	CABOMETYX® é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado: em adultos não tratados previamente com risco intermediário ou alto, assim como em adultos após tratamento prévio com inibidor do fator de crescimento endotelial vascular.
Indicação proposta	Tratamento de segunda linha para pacientes com CCR.
Posologia e Forma de Administração	60 mg administrados oralmente uma vez ao dia.

As informações sobre as características do fármaco foram extraídas da bula registrada na Anvisa. As informações de custo foram retiradas da planilha de custos de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da CMED (atualizada em 02/10/2020); e do Banco de Preços em Saúde (BPS), especificamente as médias ponderadas para compras administrativas do último ano (período entre 18/03/2019 e 19/09/2020), na base SIASG de compras públicas.

Patente: apresenta registro no INPI sob Nº BR 11 2019 015011 0 A2, com data de depósito em 19/01/2018.

Contraindicações: hipersensibilidade ao levomalato de cabozantinibe ou a qualquer outro componente da formulação.[81]

Cuidados e Precauções: O médico deve avaliar o paciente atentamente durante as primeiras oito semanas de tratamento para determinar se modificações de dose são necessárias, uma vez que a maioria dos eventos pode ocorrer no início do tratamento. Os eventos que geralmente têm início precoce incluem hipocalcemia, hipocalemia, trombocitopenia, hipertensão, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (PPES), proteinúria e eventos gastrintestinais (dor abdominal, inflamação da mucosa, constipação, diarreia, vômitos). No carcinoma de células renais após a terapia prévia direcionada com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), ocorreram reduções de dose e interrupções de dose devido a um evento adverso em 59,8% e 70%, respectivamente, dos pacientes tratados com CABOMETYX® no estudo clínico principal (METEOR). Duas reduções de dose foram necessárias em 19,3% dos pacientes. O tempo mediano para a primeira redução de dose foi de 55 dias e a primeira interrupção de dose foi de 38 dias. No carcinoma de células renais não tratados previamente, as reduções de dose e as interrupções de dose ocorreram em 46% e 73%, respectivamente, dos pacientes tratados com CABOMETYX® no estudo clínico (CABOSUN). *(81)*

Gravidez e lactação: As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar gravidez enquanto estiverem em tratamento com CABOMETYX®. Parceiras femininas de pacientes do sexo masculinos que tomam cabozantinibe também devem evitar a gravidez. Métodos eficazes de contracepção devem ser usados por pacientes dos sexos masculino e feminino e seus parceiros durante a terapia e por pelo menos 4 meses após o término da terapia. Como os contraceptivos orais podem possivelmente não ser considerados como "métodos eficazes de contracepção", eles devem ser usados em conjunto com outro método, tal como um método de barreira. Não existem estudos em mulheres grávidas usando cabozantinibe. Estudos em animais demonstraram efeitos embrionários fetais e teratogênicos. O risco potencial para o ser humano é desconhecido. CABOMETYX® não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com cabozantinibe. *(81)*

Interações: Inibidores do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, claritromicina, indinavir, lopinavir/ritonavir, itraconazol, nelfinazir, saquinavir, nefazodona, suco de toranja) aumentam a exposição ao cabozantinibe, com consequente aumento da toxicidade, sendo recomendável a redução da dose de CABOMETYX®. Indutores do CYP3A4 (p. ex., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou preparações fitoterápicas contendo *Hypericum perforatum*) reduzem a exposição ao cabozantinibe, o que pode levar à redução da eficácia. Desta forma, a coadministração crônica deve ser evitada e se necessária, é recomendável um aumento da dose de CABOMETYX®. Inibidores de MRP2 (p. ex., ciclosporina, efavirenz, entricitabina) podem aumentar as concentrações plasmáticas de cabozantinibe. Os agentes sequestradores de sais biliares como colestiramina e colestagel podem interagir com o CABOMETYX® e afetar a absorção (ou reabsorção), resultando em uma concentração plasmática potencialmente diminuída. O efeito do CABOMETYX® na farmacocinética dos esteroides contraceptivos não foi investigado, dessa forma, recomenda-se um método contraceptivo adicional, como um método de barreira. Devido à elevada ligação de cabozantinibe às proteínas plasmáticas, pode ser possível uma interação de deslocamento das proteínas plasmáticas com a varfarina. CABOMETYX® pode ter o potencial de aumentar

as concentrações plasmáticas de substratos coadministrados de Pgp (p. ex., fexofenadina, alisquireno, ambrisentana, etexilato de dabigatrana, digoxina, colchicina, maraviroque, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptana), desta forma, os pacientes em uso dessas substâncias devem ser alertados e acompanhados cuidadosamente.[81]

Eventos adversos: Reações muito comuns: anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, hipotireoidismo, desidratação, diminuição do apetite, hiperglicemia, hipoglicemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalemia, hipercalemia, hiperbilirrubinemia, neuropatia sensorial periférica, disgeusia, cefaleia, tontura, hipertensão arterial, disfonia, dispneia, tosse, diarreia, náusea, vômito, estomatite, constipação, dor abdominal, dispepsia, dor oral, boca seca, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatite acneiforme, erupção cutânea, erupção maculopapular, pele seca, alopecia, mudança de cor do cabelo, dor nos membros, espasmos musculares, artralgia, proteinúria, fadiga, inflamação da mucosa, astenia, peso diminuído, transaminases (AST, ALT) e fosfatase alcalina séricas aumentadas, bilirrubina aumentada, creatinina aumentada, triglicerídeos aumentados, glóbulos brancos diminuídos, GGT aumentado, amilase aumentada, colesterol sérico aumentado, lipase aumentada. Reações comuns: abscesso, zumbido, embolia pulmonar, pancreatite, dor abdominal superior, doença do refluxo gastroesofágico, hemorroidas, prurido, edema periférico, complicação de feridas. Reações incomuns: convulsão, fístula anal, hepatite colestática, osteonecrose da mandíbula.[81]

5.2 NIVOLUMABE

Quadro 7. Descrição técnica da tecnologia – Nivolumabe.[82]

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Nivolumabe
Nome comercial	OPDIVO®
Apresentação	Solução injetável de 10mg/mL, apresentado em frascos de 4 e 10 ml.
Detentor do registro	Bristol-Myers SQUIBB Farmacêutica Ltda.
Fabricante	Fabricado por Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company, Manati - Porto Rico – EUA. Importado por Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
Indicação aprovada em bula	• Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático) - é indicado em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).

	• Tratamento Adjuvante de Melanoma - é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática completamente ressecada. • Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas - é indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com antiEGFR e anti-ALK antes de receber nivolumabe. • Carcinoma de Células Renais Avançado - é indicado para o tratamento de CCR avançado após terapia antiangiogênica prévia. O nivolumabe em combinação com ipilimumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CCR avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável). • Linfoma de Hodgkin Clássico - é indicado para o tratamento de pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico em recidiva ou refratário após transplante autólogo de células-tronco seguido de tratamento com brentuximabe vedotina. • Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço - é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina. • Carcinoma Urotelial - é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado irressecável ou metastático após terapia prévia à base de platina. • Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago - é indicado para o tratamento de carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irressecável avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de fluoropirimidina e platina.
Indicação proposta	Tratamento de segunda linha para pacientes com CCR.
Posologia e Forma de Administração	3 mg/kg (infusão intravenosa de 30 minutos) seguida por ipilimumabe 1 mg/kg (infusão intravenosa de 30 minutos) no mesmo dia a cada 3 semanas (4 primeiras doses). 240 mg a cada 2 semanas (infusão intravenosa de 30 minutos), a primeira dose como agente único deve ser administrada 3 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe.

As informações sobre as características do fármaco foram extraídas da bula registrada na Anvisa. As informações de custo foram retiradas da planilha de custos de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da CMED (atualizada em 03/09/2020); e do Banco de Preços em Saúde (BPS), especificamente as médias ponderadas para compras administrativas do último ano (período entre 18/03/2019 e 19/09/2020), na base SIASG de compras públicas.

Patente: apresenta registro no INPI sob Nº BR 11 2020 004879 8 A2, com data de depósito em 19/01/2018.

Contraindicações: hipersensibilidade ao nivolumabe ou a qualquer outro componente da formulação.[82]

Cuidados e Precauções: Quando OPDIVO® (nivolumabe) é administrado em combinação com ipilimumabe, deve-se verificar a informação de ipilimumabe antes do início do tratamento. Os dois agentes estão associados a reações adversas imunorrelacionadas. Nos estudos clínicos, reações adversas imunorrelacionadas ocorreram em maior frequência quando nivolumabe foi administrado em combinação com ipilimumabe comparado com nivolumabe em monoterapia. A maioria das reações adversas imunorrelacionadas melhoraram ou foram resolvidas com uma gestão adequada, incluindo a administração de corticosteroides e modificação no tratamento. Foram notificados eventos adversos cardíacos e pulmonares incluindo embolismo pulmonar com a terapêutica de associação. Os pacientes devem ser monitorados continuamente para reações adversas cardíacas e pulmonares, assim como para sinais clínicos, sintomas, e alterações laboratoriais indicativas de distúrbios de eletrólitos e desidratação prévia e periódica durante o tratamento. Nivolumabe em associação com ipilimumabe deve ser descontinuado em situações potencialmente fatais ou em situações de reações adversas cardíacas e pulmonares graves recorrentes. Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose), pois uma reação adversa com nivolumabe ou com nivolumabe em associação com ipilimumabe pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento. Quando há a suspeita de uma reação adversa relacionada ao sistema imunológico, etiologia alternativa deve ser descartada e deve-se considerar o uso de terapia imunossupressora. Os pacientes devem ser monitorados continuamente uma vez que uma reação adversa com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe pode ocorrer a qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapia de nivolumabe. Se imunossupressão com corticosteroides for utilizada para tratar uma reação adversa, uma redução gradual da imunosupressão de pelo menos 1 mês de duração deve ser iniciada quando observada melhora da reação adversa. A redução rápida da imunossupressão pode levar ao agravamento ou recorrência da reação adversa. Terapia imunossupressora não-corticosteroide deve ser adicionada caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do uso de corticosteroides. Nivolumabe em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe não deve ser reiniciado enquanto o paciente receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapia imunossupressora. Antibióticos profiláticos devem ser utilizados para prevenir infecções oportunistas em pacientes que recebem terapia imunossupressora.[82]

Gravidez e lactação: Não há dados sobre o uso de nivolumabe em gestantes. Não foram realizados estudos sobre desenvolvimento e reprodução com nivolumabe. Estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-L1/PD-1 em modelos de gravidez murina pode levar à rejeição imunorrelacionada do feto em desenvolvimento e resultar em morte fetal. Esses resultados indicam um risco potencial, com base em seu mecanismo de ação, que a administração de

nivolumabe durante a gravidez pode causar danos ao feto, incluindo taxas aumentadas de aborto ou natimorto. Sabe-se que a IgG4 humana atravessa a barreira placentária e que nivolumabe é uma IgG4; portanto, o nivolumabe possui o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Nivolumabe não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contracepção eficaz, salvo se o benefício clínico superar o possível risco. Mulheres devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos por no mínimo 5 meses após a última dose de nivolumabe.[82]

Interações: OPDIVO® (nivolumabe) é um anticorpo monoclonal humano; assim sendo, não foram conduzidos.[82] *E*studos de interação farmacocinética. Uma vez que anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamentos, não é antecipado que a inibição ou indução dessas enzimas por produtos medicinais coadministrados afete a farmacocinética de OPDIVO®. O uso na linha basal de corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores, antes do início de OPDIVO®, deve ser evitado em razão de sua possível interferência com a atividade farmacodinâmica. Entretanto, corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores podem ser usados após iniciar OPDIVO® para tratar as reações adversas imunorrelacionadas. O uso de imunossupressores sistêmicos após o início do tratamento com OPDIVO® não parece comprometer sua eficácia.[82]

Eventos adversos: Muito Comuns: fadiga, erupção cutânea, prurido, diarreia, náusea, neutropenia; Comuns: redução de peso, pirexia, edema (incluindo edema periférico), dor musculoesquelética, artralgia, vitiligo, pele seca, eritema, alopecia, colite, estomatite, vômito, dor abdominal, constipação, boca seca, hipertensão, neuropatia periférica, dor de cabeça, tontura, infecção do trato respiratório superior, reação relacionada à infusão, hipersensibilidade, hipotireoidismo, hipertireoidismo, diminuição do apetite; Incomuns: dor, dor torácica, nefrite túbulo-intersticial, insuficiência renal (incluindo dano renal agudo), polimialgia reumática, artrite, eritema multiforme, psoríase, rosácea, urticária, hepatite, pancreatite, gastrite, taquicardia, uveíte, visão embaçada, olho seco, polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial), pneumoniaa, bronquite, eosinofilia, insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, diabetes mellitus, cetoacidose diabética, tireoidite, desidratação, acidose metabólica; Raros: miopatia, miosite (incluindo polimiosite), rabdomiólise, síndrome de Sjogren, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, colestase, úlcera duodenal, vasculite, arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite, fibrilação atrial, linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi), reação anafilática, síndrome de Guillain-Barré, desmielinização, síndrome miastênica, encefalite; Desconhecidos: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.[82]

5.3 PREÇOS DAS TECNOLOGIAS

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado

de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões, e menores valores fornecidos na tabela CMED de 2021 dos diferentes fabricantes das tecnologias avaliadas.

O levomalato de cabozantinibe, independentemente da forma de apresentação, é vendido em conjunto de 30 unidades, desta forma o custo unitário foi calculado considerando o valor total de venda dividido por 30. O nivolumabe é vendido de forma unitária, desta forma não houve necessidade de realizar cálculo para ajuste ao custo unitário.

Quadro 8. Valor unitário das tecnologias levomalato de cabozantinibe e nivolumabe.

APRESENTAÇÃO	Preço unitário na base SIASG (compras públicas) *	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Levomalato de cabozantinibe -20mg	551,05	461,77
Levomalato de cabozantinibe – 40mg	1.102,10	923,54
Levomalato de cabozantinibe – 60mg	899,57	983,15
Nivolumabe - 40 mg - 4 ML	2.648,07	2.528,09
Nivolumabe - 100 mg - 10 ML	3.460,76	7.484,26

*Referente ao menor valor do consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) do período de 13 de novembro de 2019 a 13 de maio de 2021. **Referente ao valor de 18% de ICMS do preço máximo de venda ao Governo (PMVG) da lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) do mês de maio de 2021.

6. MÉTODO

6.1 OBJETIVO DO RELATÓRIO

O presente relatório de recomendação segue às recomendações preconizadas pelo Ministério da Saúde,[83-86] os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação. Ademais, são apresentadas as análises de custo-efetividade e impacto orçamentário sob a perspectiva do SUS para fornecer subsídios adicionais à tomada de decisão.

6.2 PERGUNTA DE PESQUISA

Foi construída a seguinte pergunta de pesquisa: Qual a eficácia, segurança e a custo-efetividade, em segunda linha de tratamento, do levomalato de cabozantinibe ou nivolumabe em comparação ao everolimo, pazopanibe, sunitibe, ipilimumabe, axitinibe e pembrolizumabe para pacientes adultos com CCR metastático? A pergunta de pesquisa foi estabelecida de acordo com o acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *Study* [tipo de estudo]), cuja estruturação encontra-se no Quadro 9.

Quadro 9. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (Acrônimo PICOS).

P	**Paciente/ população**	• Pacientes com CCR metastático pós terapia antiangiogênica
I	**Intervenção**	• Nivolumabe • Cabozantinibe
C	**Comparador**	• Everolimo • Pazopanibe • Sunitinibe • Ipilimumabe • Axitinibe • Pembrolizumabe

O	**Desfecho (*outcome*)**	• Desfechos primários
		  o Sobrevida livre de progressão
		  o Sobrevida global
		  o Taxa de resposta
		• Desfecho secundário
		  o Segurança

S	**Tipo de estudo (*study*)**	• Ensaio clínico randomizado

Cabe destacar que sunitinibe, pazopanibe, axitinibe, ipilimumabe e pembrolimuzabe, embora não estejam incorporado ao SUS para a indicação considerada nesse relatório, foram incluídos na revisão por possuírem a mesma indicação clínica que o cabozantinibe e nivolumabe. Essa abordagem permite a avaliação dos medicamentos atualmente disponíveis, que estejam aprovados pela ANVISA, possibilitando uma análise ampliada e relevante para pacientes com CCR metastático pós terapia antiangiogênica no contexto de tomada de decisão.

6.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados como critérios de elegibilidade estudos com participantes adultos com CCR metastáticos pós terapia antiangiogênica. Os estudos deverão considerar a avaliação da terapia de segunda linha, os quais devem incluir, mas não estão limitados, aos seguintes medicamentos: everolimo, nivolumabe, cabozantinibe, pazopanibe e sunitinibe.

Os desfechos primários considerados foram a sobrevida livre de doença, sobrevida geral e taxa de resposta, o desfecho secundário foi segurança do tratamento. Ambos os desfechos devem possuir como marco inicial o início da terapia de segunda linha para CCR.

Foram incluídos artigos baseados em ensaios clínicos randomizados (ECR). Caso houvesse múltiplas publicações do mesmo estudo, considerou-se a mais completa e a mais recente. Análises de extensão e *post hoc* foram excluídas da presente análise. As revisões, sistemáticas ou não, encontradas na busca de literatura serviram base para a inclusão dos artigos originais como item de busca manual, evitando assim a duplicidade de estudos.

6.4 BUSCA DE EVIDÊNCIAS

As bases de dados Medline via PubMed e Embase foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Adicionalmente foi realizada a busca manual das referências dos artigos incluídos. As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados, quando disponíveis (Quadro 10).

Quadro 10. Busca de dados no Medline via PubMed e Embase.

Base	Estratégia	Artigos recuperados
Pubmed via Medline	((kidney neoplasms[MeSH Terms]) OR (kidney"[All Fields] AND neoplasms[All Fields]) OR (“kidney neoplasms"[All Fields]) OR (renal[All Fields] AND cancer[All Fields]) OR (Carcinoma, Renal cell/) OR (renal cell carcinoma[Title/Abstract]) OR ("metastatic renal cell carcinoma"[All Fields])) AND (("sunitinib"[MeSH Terms] OR "sunitinib"[All Fields] OR "sunitinib s"[All Fields]) OR ("pazopanib"[All Fields] OR ("axitinib"[All Fields]) OR ("pembrolizumab"[All Fields]) OR ("ipilimumab"[All Fields]) OR ("nivolumab"[All Fields]) OR ("everolimus"[All Fields]) OR ("cabozantinib"[All Fields])) AND ((randomized controlled trial[Publication Type]) OR (Controlled clinical trial[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract]) OR (randomly[Title/Abstract]) OR (trial[Title/Abstract]))	1.078

Base	Estratégia	Artigos recuperados
Embase	(('kidney neoplasms':kw) OR (('kidney'/exp OR kidney) AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm)) OR (('kidney'/exp OR kidney) AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR (('renal'/exp OR renal) AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR ('renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma') OR ('renal cell carcinoma':ab,ti) OR ('metastatic renal cell carcinoma'/exp OR 'metastatic renal cell carcinoma' OR (metastatic AND ('renal'/exp OR renal) AND ('cell'/exp OR cell) AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma))) OR ('kidney metastasis'/exp OR 'kidney metastasis')) AND (('sunitinib'/exp OR sunitinib) OR ('pazopanib'/exp OR pazopanib) OR ('axitinib'/exp OR axitinib) OR ('pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab) OR ('ipilimumab'/exp OR ipilimumab) OR ('nivolumab'/exp OR nivolumab) OR ('everolimus'/exp OR everolimus) OR ('cabozantinib'/exp OR cabozantinib)) AND (('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR (randomized AND controlled AND ('trial'/exp OR trial))) OR ('controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial') OR (randomized:ti,ab,kw) OR (randomly:ti,ab,kw) OR (trial:ti,ab,kw))	4.764

* busca realizada em 03/08/2020.

6.5 ELEGIBILIDADE E TRIAGEM

Os resultados buscas foram extraídos de cada base de dados e adicionados ao Software Endnote X9®. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram avaliados e extraídos, se pertinente.

6.6 RISCO DE VIÉS, AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO RELATO E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0).[87] Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do *webapp* CINeMA (*Confidence in network meta-analysis*).[88, 89] A avaliação segue uma estrutura metodológica descrita que considera seis domínios: viés dentro do estudo, viés de relato, indireto, imprecisão, heterogeneidade e incoerência. A chave para a metodologia CINeMA é a matriz de contribuição, que mostra com quanta informação cada estudo contribui para os resultados da NMA. Na etapa de configuração, os usuários carregam seus dados, produzem gráficos de rede para cada desfecho de interesse e definem a análise e a medida de efeito. O conjunto de dados deve incluir avaliações do risco de viés no nível do estudo e julgamentos sobre a interferência deste na análise em rede. CINeMA utiliza o pacote netmeta do software R® para estimar os efeitos relativos e a heterogeneidade. Os usuários são então orientados por uma avaliação sistemática dos seis domínios previamente apresentados e, desta forma, os revisores avaliam o nível de preocupação para cada efeito de tratamento relativo da NMA como dando origem a "nenhuma

preocupação", "algumas preocupações" ou "grandes preocupações" em cada um dos seis domínios, que são resumidos graficamente na página do relatório para todas as estimativas de efeito. Por fim, os julgamentos nos domínios são resumidos em uma única classificação de confiança (“alto”, “moderado”, “baixo” ou “muito baixo”).[88, 89]

6.7 ANÁLISE DE DADOS

A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada por meio *Network Meta-analisys* (NMA), a qual combina estimativas diretas e indiretas em uma rede de intervenções em uma única análise. Termos sinônimos, usados com menos frequência, são comparações de tratamentos mistos e meta-análises de tratamentos múltiplos. Esse tipo de análise possui como vantagem a exploração de todas as evidências diretas e indiretas disponíveis. Além disso, a meta-análise em rede pode fornecer informações para comparações entre pares de intervenções que nunca foram avaliadas em estudos randomizados individuais. A comparação simultânea de todas as intervenções de interesse na mesma análise permite a estimativa de sua classificação relativa para um determinado resultado. [88, 89]

A decisão de usar um modelo de efeitos fixos ou randômicos é complexa e muitas vezes subjetiva, no entanto, existem critérios que podem orientar as decisões sobre qual modelo usar. A decisão do modelo deve considerar em primeiro lugar, o objetivo da inferência estatística ao decidir qual modelo estatístico é o mais apropriado para selecionar: 1) existe a intenção de generalizar os resultados além dos estudos incluídos (inferência de generalização)? Se a resposta for 'sim', então o modelo de efeitos aleatórios é o modelo estatístico apropriado; 2) existe a intenção de aplicar os resultados apenas aos estudos incluídos (sem generalizações)? Se a resposta for 'sim', então o modelo de efeitos fixos é o modelo estatístico apropriado. Assumimos que os dados do presente estudo possam generalizar as conclusões além dos estudos reais incluídos na NMA, assim, o modelo padrão para meta-análise em revisões deve ser o modelo de efeitos aleatórios. No entanto, todos os critérios de decisão devem ser considerados e o modelo estatístico usado deve ser apropriado a partir desta perspectiva multicritério.[90]

O segundo critério a considerar refere-se diretamente ao número de estudos incluídos na meta-análise. O modelo de efeitos fixos é o modelo apropriado quando o número de estudos é pequeno. Os modelos de efeitos aleatórios são apropriados quando o número de estudos é grande o suficiente, ou seja, estudos suficientes para apoiar inferências de generalização além dos estudos incluídos. Foi sugerido que o modelo de efeitos fixos deve ser usado quando o número de estudos incluídos for inferior a cinco.[90]

O terceiro critério a considerar refere-se à heterogeneidade estatística. O modelo de efeito fixo assume que todos os estudos incluídos em uma meta-análise estão estimando um único tamanho de efeito subjacente verdadeiro. Se houver

heterogeneidade estatística entre os tamanhos de efeito, o modelo de efeitos fixos não é apropriado. O modelo de efeitos aleatórios deve ser considerado quando não se pode presumir que existe uma verdadeira homogeneidade.[90]

O quarto critério se refere à probabilidade de um tamanho de efeito comum. Em modelos de efeitos fixos, assumimos que existe um tamanho de efeito comum. Um modelo de efeitos aleatórios assume que cada estudo estima um efeito real subjacente diferente, e esses efeitos têm uma distribuição (geralmente uma distribuição normal). O modelo de efeitos fixos deve ser usado apenas se for razoável supor que todos os estudos compartilham o mesmo, um tamanho de efeito comum. Se não for razoável supor que existe um tamanho de efeito comum, o modelo de efeitos aleatórios deve ser usado. Se os estudos forem heterogêneos do ponto de vista clínico e metodológico, é provavelmente irracional supor que eles compartilham um tamanho de efeito comum. Outro critério refere-se à heterogeneidade dos tamanhos das amostras dos estudos incluídos. O modelo de efeitos fixos é preferível quando um estudo é muito maior (e presumivelmente mais confiável) do que um ou mais estudos menores.[90] Desta forma, no presente relatório foram considerados os respectivos critérios apresentados e análise foi realizada considerando efeitos aleatórios.

A escolha da forma de apresentação dos efeitos para dados binários considerou as propriedades estatísticas da razão de chance (OR), concluindo que é o tamanho de efeito preferido para a fase de cálculo da meta-análise de dados binários, independentemente do desenho dos estudos.[90-92] Concordamos com esta posição de que OR deve ser usado como o tamanho de efeito preferido sempre que possível para a fase de cálculo da meta-análise de dados binários, sendo a forma de apresentação dos resultados da NMA.

Foi realizada a análise frequentista dos dados, a qual considera que os parâmetros desconhecidos são fixos, somente os dados conhecidos são aleatórios. A análise é baseada nas informações contidas na amostra dos dados e conclusões do tipo verdadeira ou falsa são obtidas para enfatizar a frequência ou proporção dos dados amostrais, estando baseada em testes de hipóteses, significância e intervalos de confiança bem estabelecidos.[93] Não foram utilizadas tabelas de classificação (*surface under the cumulative ranking curve*) para listar a probabilidade de cada tratamento ser superior aos demais, pois medidas de classificação podem fornecer compreensão enganosa dos resultados. As medidas de classificação não devem ser interpretadas de forma única, mas examinadas ao longo dos efeitos dos tratamentos e respectivos intervalos de confiança. Adicionalmente, se a intervenção A tem melhor classificação que a intervenção B mas o efeito relativo não é grande e não mostra nenhuma diferença clínica importante, não pode ser inferido com certeza que o tratamento A é melhor que o tratamento B.[94]

A transitividade foi considerara para a realização da análise, uma vez que comparações indiretas podem sofrer os vieses dos estudos incluídos. A validade de uma comparação indireta requer que os diferentes conjuntos de ensaios clínicos randomizados sejam semelhantes, em média, em todos os fatores importantes além da comparação de

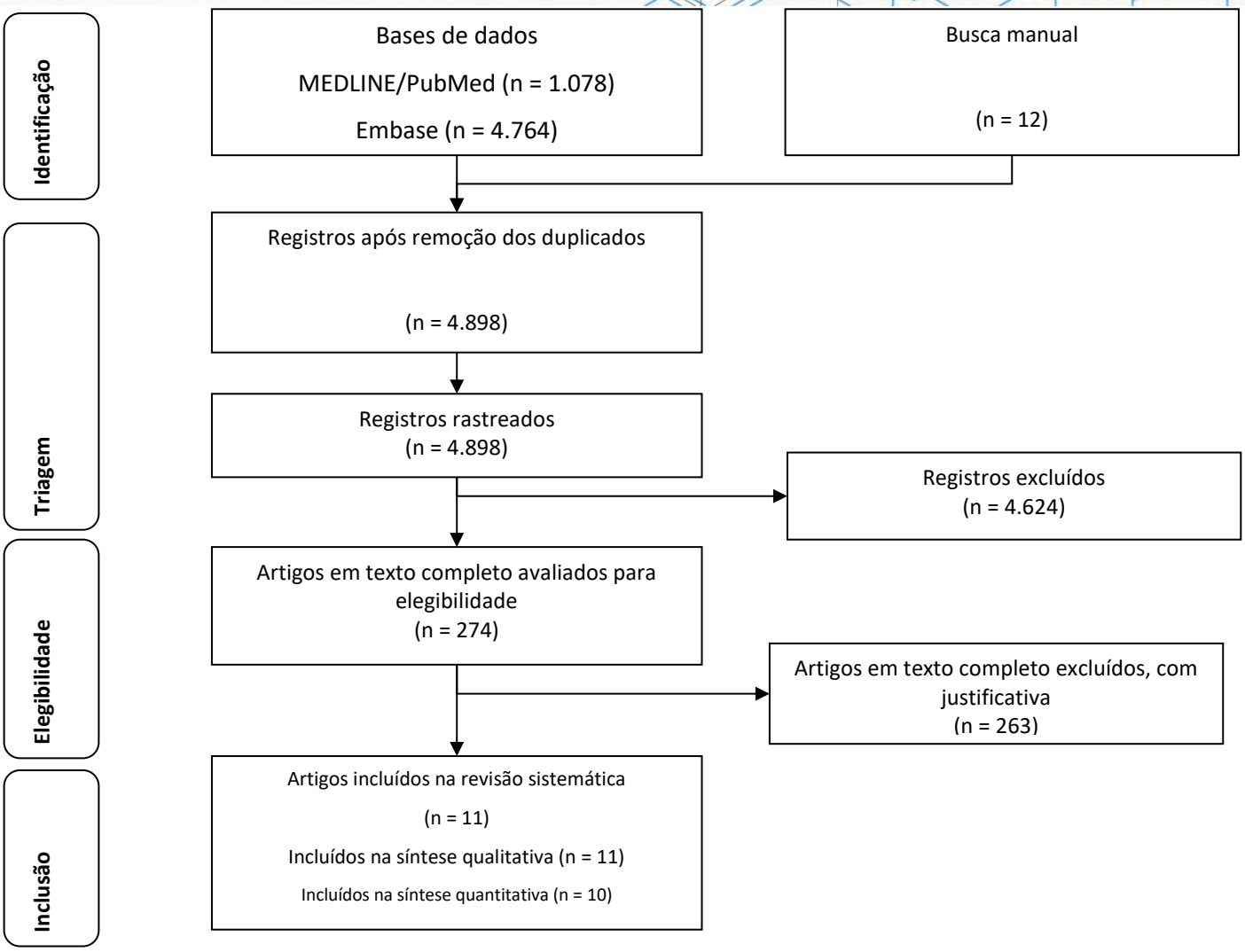
intervenção que está sendo feita.[95-98] Os estudos que comparam diferentes intervenções podem diferir em uma ampla gama de características. Às vezes, essas características estão associadas ao efeito de uma intervenção. Referimo-nos a essas características como modificadores de efeito; são os aspectos da diversidade que induzem a heterogeneidade nas metanálises de pares. Se os ensaios randomizados A versus B e A versus C diferirem em relação aos seus modificadores de efeito, então não seria apropriado fazer uma comparação indireta.[95-99]

A transitividade requer que a intervenção A seja semelhante quando aparece nos estudos A versus B e A versus C no que diz respeito às características (modificadores de efeito) que podem afetar os dois efeitos relativos. [95-99] A transitividade requer que todas as intervenções concorrentes de uma revisão sistemática sejam randomizáveis em conjunto. Ou seja, podemos imaginar todas as intervenções sendo comparadas simultaneamente em um único ensaio randomizado de múltiplos braços. Outra maneira de notar isso é que, em qualquer ensaio específico, as intervenções "ausentes" (aquelas não incluídas no ensaio) podem ser consideradas ausentes por razões não relacionadas aos seus efeitos.[95-99]

6.8 RESULTADO DAS BUSCAS

A revisão sistemática por estudos clínicos identificou 4.898 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 4.624 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 263 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** - Quadro 62). Desta forma, foram incluídos 13 estudos na análise final. Doze estudos foram identificados por busca manual, mediante o acesso às referências dos artigos incluídos neste estudo e revisões publicadas anteriormente, as quais não foram identificadas na busca inicial. Entretanto, após leitura do texto completo, esses estudos não foram incluídos na análise final. Ao todo, 11 ECRs foram incluídos na presente revisão.

Figura 1. Processo de seleção de estudos



6.8.1 Descrição dos estudos

Os onze estudos incluídos representaram ECRs de fase II ou III, que representaram uma população total inicial de 5.296 participantes, os quais eram predominantemente do sexo masculino.[33, 80, 100-112] Os estudos apresentaram avaliação dos seguintes medicamentos: axitinibe, cloridrato de pazopanibe, dalantercepte, everolimo, ipilimumabe, levomalato de cabozantinibe, malato de sunitinibe, mesilato de lenvatinibe, nivolumabe, tensirolimo e tosilato de sorafenibe. Estes medicamentos foram utilizados de forma isolada ou combinados, resultando em 11 tipos de tratamento e placebo (Quadro 11).

Quadro 11. Característica dos estudos incluídos.

Referência	Registo no Clinical Trials	Nome do Estudo	Comparadores
Eichelberg 2015[110]	NCT00732914	SWITCH	Sorafenibe Sunitinibe

Referência	Registo no Clinical Trials	Nome do Estudo	Comparadores
Escudier 2007[109]	NCT00073307	TARGET	Sorafenibe Placebo
Hutson 2014[108]	NCT00474786	INTORSECT	Tensirolimo Sorafenibe
Motzer 2010[105]	NCT00410124	RECORD-1	Everolimo Placebo
Motzer 2013[104]	NCT00678392	AXIS	Axitinibe Sorafenibe
Motzer 2014[106]	NCT00903175	RECORD-3	Everolimo Sunitinibe
Motzer 2015[103]	NCT01136733	HOPE-205	Lenvatinibe associado ao everolimo Lenvatinibe Everolimo
Motzer 2020[80]	NCT01668784	CheckMate 025	Everolimo Nivolumabe
Powles et al, 2018[113]	NCT01865747	METEOR	Cabozantinibe Everolimo
Retz 2019[102]	NCT01613846	SWITCH-2	Sorafenibe Pazopanibe
Voss 2019[33]	NCT01727336	DART	Axitinibe Dalantercept associado ao axitinibe

Eichelberg e colaboradores 2015[110] foi um ECR de fase 3 que comparou o sorafenibe (400 mg duas vezes ao dia) *versus* o sunitinibe (50 mg uma vez ao dia). A população foi composta por 365 indivíduos adultos, predominantemente masculina (75,1%) e idade mediana de 65 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco alto, intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Escudier 2007[109] foi um ECR de fase 2 que comparou o sorafenibe (400 mg duas vezes ao dia) *versus* placebo. A população foi composta por 903 indivíduos adultos, predominantemente masculina (72,5%) e idade mediana de 59 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Hutson 2014[108] foi um ECR de fase 3 que comparou o tensirolimo (25 mg uma vez por semana) *versus* sorafenibe (400 mg duas vezes ao dia). A população foi composta por 512 indivíduos adultos, predominantemente masculina (94,7%) e com idade mediana de 60 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco alto, intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Motzer 2010[105] foi um ECR de fase 3 que comparou everolimo (10 mg uma vez ao dia) *versus* placebo. A população foi composta por 416 indivíduos adultos, predominantemente masculina (79,8%) e com idade mediana de 60 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco alto, intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Motzer 2013[104] foi um ECR de fase 3 que comparou axitinibe (5 mg duas vezes ao dia) *versus* sorafenibe (400 mg duas vezes ao dia). A população foi composta por 723 indivíduos adultos, predominantemente masculina (72,3%) e com idade mediana de 60 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco alto, intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Motzer 2014[106] foi um ECR de fase 2 que comparou everolimo (10 mg uma vez ao dia) *versus* sunitinibe (50 mg uma vez ao dia). A população foi composta por 244 indivíduos adultos, predominantemente masculina (63,1%) e com idade mediana de 62 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco alto, intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Motzer 2015[103] foi um ECR de fase 2 que comparou levantinibe (18 mg uma vez ao dia) associado ao everolimo (5 mg uma vez ao dia) *versus* lenvatinibe (24 mg uma vez ao dia) *versus* everolimo (10 mg uma vez ao dia). A população foi composta por 153 indivíduos adultos, predominantemente masculina (79,3%) com idade mediana de 62 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco alto, intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Motzer 2020[80, 114] foi um ECR de fase 3 que comparou nivolumabe (3 mg/kg a cada 2 semanas) *versus* everolimo (10 mg uma vez ao dia). A população foi composta por 821 indivíduos adultos, predominantemente masculina (75,4%), com média de idade de 61,3 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco alto, intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Powles 2018[113] foi um ECR de fase 3 que comparou cabozantinibe (60 mg uma vez ao dia) *versus* everolino (10 mg uma vez ao dia). A população foi composta por 658 indivíduos adultos, predominantemente masculina (75,1%) e idade

mediana de 62 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco alto, intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Retz 2019[102] foi um ECR de fase 3 que comparou sorafenibe (400 mg duas vezes ao dia) *versus* pazopanibe (800 mg uma vez ao dia). A população foi composta por 377 indivíduos adultos, predominantemente masculina (72,4%) e idade mediana de 68 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco alto, intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Voss 2019[33] foi um ECR de fase 2 que comparou axitinibe (5 mg duas vezes ao dia) *versus* axitinibe (5 mg duas vezes ao dia) associado ao dalantercept (0,9 mg/kg a cada 3 semanas). A população foi composta por 124 indivíduos adultos, predominantemente masculina (58,8%) e idade mediana de 61 anos, com CCR metastático pós terapia antiangiogênica com grau de risco alto, intermediário e baixo. Foram avaliados os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

6.8.2 Descrição dos resultados

Os resultados a seguir serão apresentados por desfecho, sendo considerados como clinicamente relevantes sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta clínica, taxa de resposta completa, taxa de resposta parcial, taxa de resposta – doença estável, taxa de resposta para doença progressiva, eventos adversos gerais, evento adverso grave e descontinuação devido a evento adverso. A apresentação de forma sumarizada dos resultados está disponível no 1.Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 63* e 1. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1*- *Quadro 64*.

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Eichelberg e colaboradores 2015[110] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma SLP de 2,8 meses e com sunitinibe foi de 5,4 meses. Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sunitinibe, o qual apresentou uma SLP média superior de 2,6 meses (IC95%: 1,41 – 3,79).

Escudier 2007[109] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma SLP de 5,5 meses e com placebo foi de 3,9 meses. Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sorafenibe, o qual apresentou uma SLP média superior de 2,7 meses (IC95%: 1,55 – 3,85).

Hutson 2014[108] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma SLP de 3,9 meses e com temsirolimo foi de 4,3 meses. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2010[105] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma SLP de 4,9 meses e com placebo foi de 1,9 meses. Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com everolimo, o qual apresentou uma SLP média superior de 3,0 meses (IC95%: 2,33 – 3,73).

Motzer 2013[104] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com axitinibe apresentaram uma SLP de 8,3 meses e com sorafenibe foi de 5,7 meses. Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com axitinibe, o qual apresentou uma SLP média superior de 2,6 meses (IC95%: 1,14 – 4,06).

Motzer 2014[106] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma SLP de 10,9 meses e com sunitinibe foi de 8,2 meses. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2015[103] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma SLP de 5,5 meses, com lenvatinibe associado ao everolimo foi de 7,4 meses e com everolimo foi de 14,6 meses. Foi verificado

diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com lenvatinibe, o qual apresentou uma SLP média superior de 9,1 meses (IC95%: 2,21 – 15,99) quando comparado ao everolimo e de 7,2 meses (IC95%: 0,17 – 14,23) quando comparado ao lenvatinibe associado ao everolimo.

Motzer 2020[80, 114] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma SLP de 4,5 meses e com nivolumabe foi de 4,2 meses. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Powles 2018[113] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com cabozantinibe apresentaram uma SLP de 7,4 meses e com everolimo foi de 3,8 meses. Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com cabozantinibe, o qual apresentou uma SLP média superior de 3,6 meses (IC95%: 2,21 – 4,99).

Retz 2019[102] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com pazopanibe apresentaram uma SLP de 2,9 meses e com sorafenibe foi de 2,1 meses. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Sobrevida global (SG)

Eichelberg e colaboradores 2015[110] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma SG de 30,2 meses e com sunitinibe foi de 31,5 meses. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Escudier 2007[109] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma SG de 17,8 meses e com placebo foi de 15,2 meses. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Hutson 2014[108] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma SG de 16,6 meses e com temsirolimo foi de 12,3 meses. Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sorafenibe, o qual apresentou uma SG média superior de 4,3 meses (IC95%: 1,01 – 7,59).

Motzer 2010[105] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma SG de 13,57 meses e com placebo foi de 13,01 meses. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2013[104] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com axitinibe apresentaram uma SG de 20,1 meses e com sorafenibe foi de 19,2 meses. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2014[106] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma SG de 22,41 meses e com sunitinibe foi de 29,47 meses. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2015[103] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma SG de 15,4 meses, com lenvatinibe associado ao everolimo foi de 19,1 meses e com lenvatinibe foi de 25,5 meses. Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com lenvatinibe, o qual apresentou uma SG média superior de 10,1 meses (IC95%: 2,71 – 17,49) quando comparado ao everolimo.

Motzer 2020[80, 114] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma SG de 19,7 meses e com nivolumabe foi de 25,8 meses. Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com nivolumabe, o qual apresentou uma SG média superior de 6,1 meses (IC95%: 1,91 – 10,29).

Powles 2018[113] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com cabozantinibe apresentaram uma SG de 21,4 meses e com everolimo foi de 16,5 meses. Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com cabozantinibe, o qual apresentou uma SG média superior de 4,9 meses (IC95%: 2,21 – 7,59).

Retz 2019[102] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com pazopanibe apresentaram uma SG de 22,7 meses e com sorafenibe foi de 28,0 meses. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Taxa de resposta clínica

Eichelberg e colaboradores 2015[110] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta clínica de 6,6% (n = 5) e com sunitinibe foi de 17,5% (n = 18). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sunitinibe, o qual apresentou um risco relativo de 2,63 vezes (IC95%: 1,09 – 6,37) para a ocorrência da resposta clínica.

Escudier 2007[109] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta clínica de 9,8% (n = 44) e com placebo foi de 1,8% (n = 8). Foi verificado diferença significativa entre os

grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sorafenibe, o qual apresentou um risco relativo de 4,35 vezes (IC95%: 2,49 – 7,61) para a ocorrência da resposta clínica.

Hutson 2014[108] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta clínica de 7,9% (n = 20) e com temsirolimo foi de 7,7% (n = 20). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2010[105] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta clínica de 1,8% (n = 5) e com placebo nenhum paciente apresentou o desfecho. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2013[104] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com axitinibe apresentaram uma taxa de resposta clínica de 19,4% (n = 70) e com sorafenibe foi de 9,4% (n = 34). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com axitinibe, o qual apresentou um risco relativo de 2,25 vezes (IC95%: 1,49 – 3,41) para a ocorrência da resposta clínica.

Motzer 2014[106] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta clínica de 8,2% (n = 19) e com sunitinibe foi de 26,1% (n = 62). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sunitinibe, o qual apresentou um risco relativo de 3,50 vezes (IC95%: 2,17 – 5,65) para a ocorrência da resposta clínica.

Motzer 2015[103] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta clínica de 6% (n = 3), com lenvatinibe associado ao everolimo foi de 43,1% (n = 22) e com lenvatinibe foi de 26,9% (n = 14). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com lenvatinibe associado ao everolimo, o qual apresentou um risco relativo de 7,20 vezes (IC95%: 2,93 – 17,70) para a ocorrência da resposta clínica quando comparado ao everolimo. O lenvatinibe apresentou um risco relativo de 4,44 vezes (IC95%: 1,58 – 12,53) para a ocorrência da resposta clínica quando comparado ao everolimo.

Motzer 2020[80, 114] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta clínica de 4,1% (n = 17) e com nivolumabe foi de 22,9% (n = 94). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com nivolumabe, o qual apresentou um risco relativo de 4,98 vezes (IC95%: 3,34 – 7,43) para a ocorrência da resposta clínica.

Powles 2018[113] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com cabozantinibe apresentaram uma taxa de resposta clínica de 13% (n = 43) e com everolimo foi de 2,1% (n = 7). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com cabozantinibe, o qual apresentou um risco relativo de 4,71 vezes (IC95%: 2,65 – 8,38) para a ocorrência da resposta clínica.

Retz 2019[102] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com pazopanibe apresentaram uma taxa de resposta clínica de 19,8% (n = 21) e com sorafenibe foi de 9,2% (n = 8). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com pazopanibe, o qual apresentou um risco relativo de 2,29 vezes (IC95%: 1,04 – 5,05) para a ocorrência da resposta clínica.

Taxa de resposta completa

Eichelberg e colaboradores 2015[110] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta completa de 1,3% (n = 1) e com sunitinibe foi de 1,0% (n = 1). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Escudier 2007[109] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta completa de 0,2% (n = 1) e com placebo não foi verificado nenhum paciente com o desfecho. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Hutson 2014[108] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta completa de 0,4% (n = 1) e com temsirolimo não foi verificado nenhum paciente com o desfecho. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2010[105] não verificou nenhum paciente com a taxa de resposta completa mediante o uso de everolimo ou placebo.

Motzer 2013[104] não verificou nenhum paciente com a taxa de resposta completa mediante o uso de axitinibe ou sorafenibe.

Motzer 2014[106] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta completa de 0,4% (n = 1) e com sunitinibe foi de 1,3% (n = 3). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2015[103] demonstrou que nenhum paciente que realizou tratamento com everolimo ou com lenvatinibe associado ao everolimo apresentou taxa de resposta completa. Por sua vez, os que realizaram tratamento com lenvatinibe apresentaram de 1,9% (n = 1). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2020[80, 114] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta completa de 0,5% (n = 1) e com nivolumabe foi de 1,0% (n = 4). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Powles 2018[113] não verificou nenhum paciente com a taxa de resposta completa mediante o uso de cabozantinibe ou everolimo.

Retz 2019[102] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com pazopanibe apresentaram uma taxa de resposta completa de 0,9% (n = 1) e com sorafenibe foi de 1,1% (n = 1). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Taxa de resposta parcial

Eichelberg e colaboradores 2015[110] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta parcial de 5,3% (n = 4) e com sunitinibe foi de 16,5% (n = 17). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sunitinibe, o qual apresentou um risco relativo de 2,94 vezes (IC95%: 1,17 – 7,37) para a ocorrência da resposta clínica.

Escudier 2007[109] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta parcial de 9,5% (n = 43) e com placebo foi de 1,8% (n = 8). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sorafenibe, o qual apresentou um risco relativo de 4,29 vezes (IC95%: 2,44 – 7,54) para a ocorrência da resposta clínica.

Hutson 2014[108] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta parcial de 7,5% (n = 19) e com temsirolimo foi de 7,7% (n = 20). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2010[105] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta parcial de 1,8% (n = 5) e com placebo nenhum paciente apresentou o desfecho. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2013[104] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com axitinibe apresentaram uma taxa de resposta parcial de 19,4% (n = 70) e com sorafenibe foi de 9,4% (n = 34). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com axitinibe, o qual apresentou um risco relativo de 2,25 vezes (IC95%: 1,49 – 3,41) para a ocorrência da resposta parcial.

Motzer 2014[106] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta parcial de 7,7% (n = 18) e com sunitinibe foi de 24,8% (n = 59). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sunitinibe, o qual apresentou um risco relativo de 3,47 vezes (IC95%: 2,13 – 5,66) para a ocorrência da resposta clínica.

Motzer 2015[103] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta parcial de 6% (n = 3), com lenvatinibe associado ao everolimo foi de 27,5% (n = 14) e com lenvatinibe foi de 40,4% (n = 21). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com lenvatinibe associado ao everolimo, o qual apresentou um risco relativo de 4,56 vezes (IC95%: 1,62 – 12,87) para a ocorrência da resposta clínica quando comparado ao everolimo. O lenvatinibe apresentou um risco relativo de 6,63 vezes (IC95%: 2,67 – 16,49) para a ocorrência da resposta clínica quando comparado ao everolimo.

Motzer 2020[80, 114] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta parcial de 3,6% (n = 15) e com nivolumabe foi de 22% (n = 90). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com nivolumabe, o qual apresentou um risco relativo de 5,15 vezes (IC95%: 3,42 – 7,75) para a ocorrência da resposta parcial.

Powles 2018[113] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com cabozantinibe apresentaram uma taxa de resposta parcial de 13% (n = 43) e com everolimo foi de 2,1% (n = 7). Foi verificado diferença significativa entre os

grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com cabozantinibe, o qual apresentou um risco relativo de 4,71 vezes (IC95%: 2,65 – 8,38) para a ocorrência da resposta parcial.

Retz 2019[102] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com pazopanibe apresentaram uma taxa de resposta parcial de 18,9% (n = 20) e com sorafenibe foi de 8% (n = 7). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com pazopanibe, o qual apresentou um risco relativo de 2,45 vezes (IC95%: 1,08 – 5,53) para a ocorrência da resposta parcial.

Taxa de resposta – doença estável

Eichelberg e colaboradores 2015[110] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta para doença estável de 25% (n = 19) e com sunitinibe foi de 31,1% (n = 32). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Escudier 2007[109] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta para doença estável de 73,8% (n = 333) e com placebo foi de 52,9% (n = 239). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sorafenibe, o qual apresentou um risco relativo de 2,46 vezes (IC95%: 1,88 – 3,23) para manutenção da doença estável.

Hutson 2014[108] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta para doença estável de 24,2% (n = 61) e com temsirolimo foi de 22,8% (n = 59). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2010[105] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta para doença estável de 66,8% (n = 185) e com placebo foi de 32,4% (n = 45). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com axitinibe, o qual apresentou um risco relativo de 4,01 vezes (IC95%: 2,66 – 6,04) para manutenção da doença estável.

Motzer 2013[104] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com axitinibe apresentaram uma taxa de resposta para doença estável de 49,9% (n = 180) e com sorafenibe foi de 54,4% (n = 197). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2014[106] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta para doença estável de 58,8% (n = 137) e com sunitinibe foi de 50,8% (n = 121). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2015[103] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta para doença estável de 62% (n = 31), com lenvatinibe associado ao everolimo foi de 25,9% (n = 27) e com lenvatinibe foi de 21% (n = 40,4). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com everolimo, o qual apresentou um risco relativo de 2,35 vezes (IC95%: 1,09 – 5,10) para a ocorrência da resposta clínica quando comparado ao lenvatinibe.

Motzer 2020[80, 114] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta para doença estável de 54,5% (n = 224) e com nivolumabe foi de 34,1% (n = 140). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com nivolumabe, o qual apresentou um risco relativo de 2,28 vezes (IC95%: 1,73 – 3,00) para para manutenção da doença estável.

Powles 2018[113] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com cabozantinibe apresentaram uma taxa de resposta para doença estável de 47% (n = 155) e com everolimo foi de 42,4% (n = 139). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Retz 2019[102] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com pazopanibe apresentaram uma taxa de resposta para doença estável de 36,8% (n = 39) e com sorafenibe foi de 34,5% (n = 30). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Taxa de resposta para doença progressiva

Eichelberg e colaboradores 2015[110] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta para doença progressiva de 69,7% (n = 53) e com sunitinibe foi de 65% (n = 67). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Escudier 2007[109] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta para doença progressiva de 12,4% (n = 56) e com placebo foi de 36,9% (n = 167). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com placebo, o qual apresentou um risco relativo de 3,73 vezes (IC95%: 2,76 – 5,05) para progressão da doença.

Hutson 2014[108] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma taxa de resposta para doença progressiva de 60,7% (n = 153) e com temsirolimo foi de 60,6% (n = 157). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2010[105] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta para doença progressiva de 20,6% (n = 57) e com placebo foi de 53,2 (n = 74). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com placebo, o qual apresentou um risco relativo de 4,53 vezes (IC95%: 2,92 – 7,02) para progressão da doença.

Motzer 2013[104] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com axitinibe apresentaram uma taxa de resposta para doença progressiva de 21,6% (n = 78) e com sorafenibe foi de 21% (n = 76). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2014[106] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta para doença progressiva de 21% (n = 49) e com sunitinibe foi de 13,9% (n = 33). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com everolimo, o qual apresentou um risco relativo de 1,64 vezes (IC95%: 1,02 – 2,65) para progressão da doença.

Motzer 2015[103] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta para doença progressiva de 24% (n = 12), com lenvatinibe associado ao everolimo foi de 5,9% (n = 3) e com lenvatinibe foi de 3,8% (n = 2). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com everolimo, o qual apresentou um risco relativo de 4,13 vezes (IC95%: 1,39 – 12,30) para progressão da doença quando comparado ao lenvatinibe associado ao everolimo e de 5,39 vezes (IC95%: 1,76 – 16,57) quando comparado ao lenvatinibe.

Motzer 2020[80, 114] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma taxa de resposta para doença progressiva de 25,8% (n = 106) e com nivolumabe foi de 34,6% (n = 142). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com nivolumabe, o qual apresentou um risco relativo de 1,52 vezes (IC95%: 1,13 – 2,05) para a ocorrência da resposta clínica.

Powles 2018[113] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com cabozantinibe apresentaram uma taxa de resposta para doença progressiva de 9,1% (n = 30) e com everolimo foi de 18,9% (n = 62). Foi verificado diferença

significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com com everolimo, o qual apresentou um risco relativo de 2,26 vezes (IC95%: 1,45 – 3,51) para a ocorrência da resposta clínica.

Retz 2019[102] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com pazopanibe apresentaram uma taxa de resposta para doença progressiva de 29,2% (n = 31) e com sorafenibe foi de 43,7% (n = 38). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sorafenibe, o qual apresentou um risco relativo de 1,87 vezes (IC95%: 1,04 – 3,37) para para progressão da doença

Eventos adversos gerais

Eichelberg e colaboradores 2015[110] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma ocorrência de eventos adversos gerais de 84,2% (n = 64) e com sunitinibe foi de 87,4% (n = 90). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Escudier 2007[109] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma ocorrência de eventos adversos gerais de 90,2% (n = 407) e com placebo foi de 76,5% (n = 346). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sorafenibe, o qual apresentou um risco relativo de 2,68 vezes (IC95%: 1,89 – 3,81) para a ocorrência de eventos adversos gerais.

Hutson 2014[108] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma ocorrência de eventos adversos gerais de 99,6% (n = 251) e com temsirolimo foi de 99,6% (n = 258). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2010[105] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma ocorrência de eventos adversos gerais de 94,2% (n = 261) e de 92,8% (n = 129) no placebo. Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2013[104] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com axitinibe apresentaram uma ocorrência de eventos adversos gerais de 91,7% (n = 331) e com sorafenibe foi de 93,4% (n = 338). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2014[106] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma ocorrência de eventos adversos gerais de 48,9% (n = 114) e com sunitinibe foi de 52,1% (n = 124). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2015[103] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma ocorrência de eventos adversos gerais de 100% (n = 50), com lenvatinibe associado ao everolimo foi de 100% (n = 51) e com lenvatinibe foi de 100% (n = 52). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2020[80, 114] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma ocorrência de eventos adversos gerais de 91,2% (n = 375) e com nivolumabe foi de 94,6% (n = 388). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Powles 2018[113] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com cabozantinibe apresentaram uma ocorrência de eventos adversos gerais de 99,4% (n = 328) e com everolimo foi de 82,3% (n = 270). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com cabozantinibe, o qual apresentou um risco relativo de 7,83 vezes (IC95%: 4,60 – 13,30) para a ocorrência de eventos adversos gerais.

Retz 2019[102] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com pazopanibe apresentaram uma ocorrência de eventos adversos gerais de 90,6% (n = 96) e com sorafenibe foi de 93,1% (n = 81). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Evento adverso grave

Eichelberg e colaboradores 2015[110] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma ocorrência de evento adverso grave de 35,5% (n = 27) e com sunitinibe foi de 51,5% (n = 53). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sunitinibe, o qual apresentou um risco relativo de 1,90 vezes (IC95%: 1,05 – 3,44) para a ocorrência da resposta clínica.

Escudier 2007[109] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma ocorrência de evento adverso grave de 54,3% (n = 245) e com placebo foi de 27,4% (n = 124). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sorafenibe, o qual apresentou um risco relativo de 3,04 (IC95%: 2,33 – 3,96) para a ocorrência de evento adverso grave.

Hutson 2014[108] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram uma ocorrência de evento adverso grave de 34,5% (n = 87) e com temsirolimo foi de 40,2% (n = 104). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2010[105] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma ocorrência de evento adverso grave de 48,7% (n = 135) e com placebo de 55,4% (n = 77). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2013[104] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com axitinibe apresentaram uma ocorrência de evento adverso grave de 15,2% (n = 55) e com sorafenibe foi de 13,5% (n = 49). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2014[106] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma ocorrência de evento adverso grave de 28,3% (n = 66) e com sunitinibe foi de 31,5% (n = 75). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2015[103] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma ocorrência de evento adverso grave de 50% (n = 25), com lenvatinibe associado ao everolimo foi de 80,4% (n = 41) e com lenvatinibe foi de 69,2% (n = 36). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com lenvatinibe associado ao everolimo, o qual apresentou um risco relativo de 3,78 vezes (IC95%: 1,67 – 8,54) para a ocorrência de evento adverso grave quando comparado ao everolimo. O lenvatinibe apresentou um risco relativo de 2,21 vezes (IC95%: 1,00 – 4,86) para a ocorrência da resposta clínica quando comparado ao everolimo.

Motzer 2020[80, 114] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram uma ocorrência de evento adverso grave de 42,1% (n = 173) e com nivolumabe foi de 47,3% (n = 194). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Powles 2018[113] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com cabozantinibe apresentaram uma ocorrência de evento adverso grave de 39,7% (n = 131) e com everolimo foi de 42,4% (n = 139). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Retz 2019[102] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com pazopanibe apresentaram uma taxa de resposta clínica de 48,1% (n = 51) e com sorafenibe foi de 36,8% (n = 32). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Descontinuação devido a evento adverso

Eichelberg e colaboradores 2015[110] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram descontinuação devido a evento adverso de 7,9% (n = 6) e com sunitinibe foi de 6,8% (n = 7). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Escudier 2007[109] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram descontinuação devido a evento adverso de 4% (n = 18) e com placebo foi de 3,8% (n = 17). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Hutson 2014[108] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com sorafenibe apresentaram descontinuação devido a evento adverso de 11,5% (n = 29) e com temsirolimo foi de 14,7% (n = 38). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2010[105] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram descontinuação devido a evento adverso de 13% (n = 36) e com placebo foi de 1,4% (n = 2). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com everolimo, o qual apresentou um risco relativo de 4,01 vezes (IC95%: 1,98 – 8,13) para a ocorrência de descontinuação devido a evento adverso.

Motzer 2013[104] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com axitinibe não apresentaram descontinuação devido a evento adverso e com sorafenibe foi de 1,7% (n = 6). Foi verificado diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que realizou tratamento com sorafenibe, o qual apresentou um risco relativo de 5,62 vezes (IC95%: 1,27 – 24,87) para a ocorrência da resposta clínica.

Motzer 2014[106] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram descontinuação devido a evento adverso de 8,6% (n = 20) e com sunitinibe foi de 6,7% (n = 16). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2015[103] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram descontinuação devido a evento adverso de 10% (n = 5), com lenvatinibe associado ao everolimo foi de 21,6% (n = 11) e com lenvatinibe foi de 17,3% (n = 9). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Motzer 2020[80, 114] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com everolimo apresentaram descontinuação devido a evento adverso de 12,2% (n = 50) e com nivolumabe foi de 9,5% (n = 39). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Powles 2018[113] demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com cabozantinibe apresentaram descontinuação devido a evento adverso de 9,7% (n = 32) e com everolimo foi de 9,5% (n = 31). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Retz 2019 demonstrou que os pacientes que realizaram tratamento com pazopanibe apresentaram descontinuação devido a evento adverso de 14,2% (n = 15) e com sorafenibe foi de 12,6% (n = 11). Não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

6.8.3 Avaliação do risco de viés

Os ECRs apresentaram como principais fontes de viés a seleção do resultado reportado (n = 2) e mensuração do desfecho (n = 4). Nos demais itens avaliados – desvio das intervenções pretendidas, dados perdidos, mensuração do desfecho – os estudos apresentaram baixo risco de viés. Essas informações podem ser observadas no Quadro *12*.

Quadro 12. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
Eichelberg 2015[110]	+	+	+	?	–	–
Escudier 2007[109]	+	+	+	+	+	+
Hutson 2014[108]	+	+	+	+	+	+

Motzer 2010[105]	+	+	+	+	+	+
Motzer 2013[104]	+	+	+	?	+	?
Motzer 2014[106]	+	+	+	+	+	+
Motzer 2015[103]	+	+	+	+	+	+
Motzer 2020[80, 114]	+	+	+	+	+	+
Powles 2018[113]	+	+	+	+	+	+
Retz 2019[102]	+	+	+	?	–	–
Voss 2019[33]	+	+	+	?	+	?

+ = baixo risco; – = alto risco; ? = algumas preocupações.

6.8.4 Meta-análise dos dados

As evidências científicas estão apresentadas conforme desfecho avaliado (sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta clínica, taxa de resposta objetiva, taxa de resposta parcial, doença estável, doença progressiva, eventos adversos gerais, eventos adversos sérios e descontinuação devido eventos adversos), no qual estão relatados a análise em rede, *league table* e avaliação da qualidade da evidência conforme tratamento.

Sobrevida livre de progressão

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes.[80, 102-106, 108-110, 113] A Figura 2 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectnes;* a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 estimativas de efeito relativo (Quadro 13). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis. A NMA também verificou a contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado apresentado na matriz (*1. Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - Quadro 65; *1.* *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

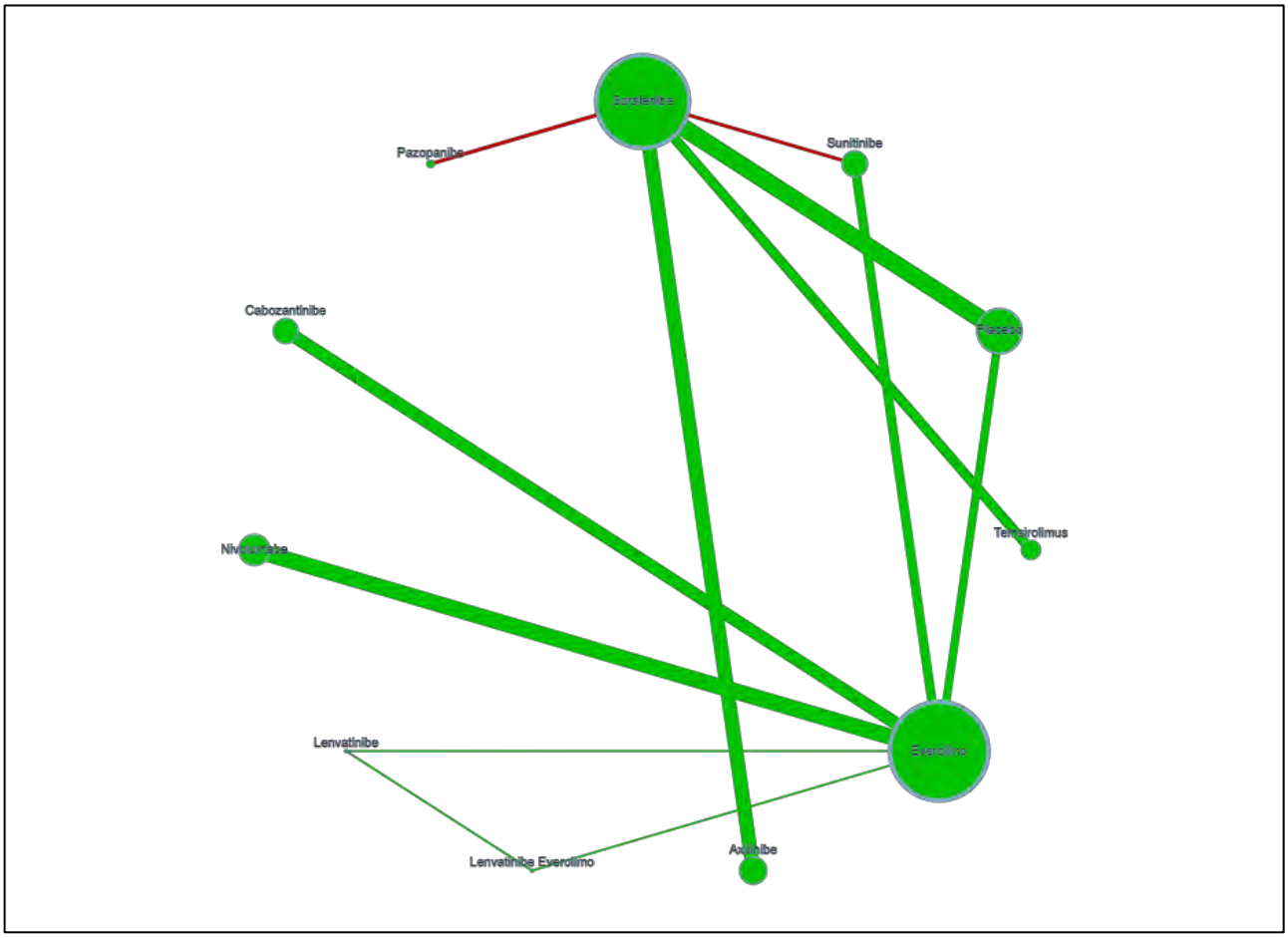
130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - Quadro 66).

Figura 2. *Network Plot* da NMA para sobrevida livre de progressão.



Ao considerar a obtenção do desfecho de SLP, a NMA demonstrou que:

- Cabozantinibe possui uma diferença média superior de 7,40 meses (IC 95%: 2,04 – 12,77) quando comparado ao placebo.
- Everolimo possui uma diferença média de superior 3,80 meses (IC 95%: 0,26 – 7,34) quando comparado ao placebo.
- Lenvatinibe possui uma diferença média de superior 9,4 meses (IC 95%: 0,60 – 18,20) quando comparado ao nivolumabe; de 10,22 meses (IC 95%: 0,31 – 20,13) quando comparado ao pazopanibe; de 12,90 (IC 95%: 4,28 – 21,52) meses quando comparado ao placebo; de 11,02 meses (IC 95%: 1,93 – 20,11) quando comparado ao sorafenibe; e de 10,62 meses (IC 95%: 0,73 – 20,51) quando comparador ao tensirolimo.

Nota Informativa

Médias superiores a 0 demonstram aumento da Sobrevida Livre de Progressão e, por sua vez, os valores inferiores a 1 demonstram redução da Sobrevida Livre de Progressão.

Quadro 13. League table da NMA para sobrevida livre de progressão.

Axitinibe	-2.919 -10.233; 4.394	0.681 -5.420; 6.782	-8.419 -18.370; 1.532	-1.219 -8.921; 6.482	0.981 -6.295; 8.256	1.800 -3.864; 7.464	4.483 -0.953; 9.920	2.600 -1.457; 6.657	0.821 -4.620; 6.263	2.200 -3.427; 7.827
2.919 -4.394; 10.233	Cabozantinibe	3.600 -0.432; 7.632	-5.500 -14.335; 3.335	1.700 -4.493; 7.893	3.900 -1.754; 9.554	4.719 -2.536; 11.975	**7.40** **2.038; 12.767**	5.519 -0.565; 11.604	3.741 -2.595; 10.077	5.119 -2.108; 12.346
-0.681 -6.782; 5.420	-3.600 -7.632; 0.432	Everolimo	**-9.100** **-16.961; -1.239**	-1.900 -6.601; 2.801	0.300 -3.663; 4.263	1.119 -4.913; 7.152	**3.803** **0.265; 7.340**	1.919 -2.637; 6.476	0.141 -4.747; 5.028	1.519 -4.478; 7.517
8.419 -1.532; 18.370	5.500 -3.335; 14.335	**9.100** **1.239; 16.961**	Lenvatinibe	7.200 -0.784; 15.184	**9.400** **0.596; 18.204**	**10.219** **0.311; 20.128**	**12.903** **4.282; 21.523**	**11.019** **1.933; 20.106**	9.241 -0.016; 18.497	**10.619** **0.732; 20.507**
1.219 -6.482; 8.921	-1.700 -7.893; 4.493	1.900 -2.801; 6.601	-7.200 -15.184; 0.784	Lenvatinibe Everolimo	2.200 -3.948; 8.348	3.019 -4.628; 10.667	5.703 -0.181; 11.586	3.819 -2.727; 10.366	2.041 -4.740; 8.822	3.419 -4.201; 11.040
-0.981 -8.256; 6.295	-3.900 -9.554; 1.754	-0.300 -4.263; 3.663	**-9.400** **-18.204; -0.596**	-2.200 -8.348; 3.948	Nivolumabe	0.819 -6.398; 8.037	3.503 -1.810; 8.815	1.619 -4.419; 7.658	-0.159 -6.451; 6.133	1.219 -5.969; 8.408
-1.800 -7.464; 3.864	-4.719 -11.975; 2.536	-1.119 -7.152; 4.913	**-10.219** **-20.128; -0.311**	-3.019 -10.667; 4.628	-0.819 -8.037; 6.398	Pazopanibe	2.683 -2.676; 8.042	0.800 -3.153; 4.753	-0.979 -6.343; 4.386	0.400 -5.152; 5.952
-4.483 -9.920; 0.953	**-7.403** **-12.767; -2.038**	**-3.803** **-7.340; -0.265**	**-12.903** **-21.523; -4.282**	-5.703 -11.586; 0.181	-3.503 -8.815; 1.810	-2.683 -8.042; 2.676	Placebo	-1.883 -5.502; 1.736	-3.662 -8.255; 0.931	-2.283 -7.603; 3.037
-2.600 -6.657; 1.457	-5.519 -11.604; 0.565	-1.919 -6.476; 2.637	**-11.019** **-20.106; -1.933**	-3.819 -10.366; 2.727	-1.619 -7.658; 4.419	-0.800 -4.753; 3.153	1.883 -1.736; 5.502	Sorafenibe	-1.779 -5.405; 1.848	-0.400 -4.300; 3.500
-0.821 -6.263; 4.620	-3.741 -10.077; 2.595	-0.141 -5.028; 4.747	-9.241 -18.497; 0.016	-2.041 -8.822; 4.740	0.159 -6.133; 6.451	0.979 -4.386; 6.343	3.662 -0.931; 8.255	1.779 -1.848; 5.405	Sunitinibe	1.379 -3.947; 6.704
-2.200 -7.827; 3.427	-5.119 -12.346; 2.108	-1.519 -7.517; 4.478	**-10.619** **-20.507; -0.732**	-3.419 -11.040; 4.201	-1.219 -8.408; 5.969	-0.400 -5.952; 5.152	2.283 -3.037; 7.603	0.400 -3.500; 4.300	-1.379 -6.704; 3.947	Tensirolimo

Médias com valores inferiores a 0 favorecem o medicamento listado na coluna; médias com valores superiores a 0 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Sobrevida global

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes.[80, 102-106, 108-110, 113] A Figura 3 demonstra a análise em rede, a qual considerou o tamanho e a cor dos nós conforme número de estudos e *indirectness,* respectivamente; a espessura e a cor das linhas conforme tamanho da amostra risco de viés, respectivamente. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, foram consideradas 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 estimativas de efeito relativo (Quadro 14). A NMA também verificou a contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado apresentado na matriz (*1.*

Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - Quadro 67; *1.* *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

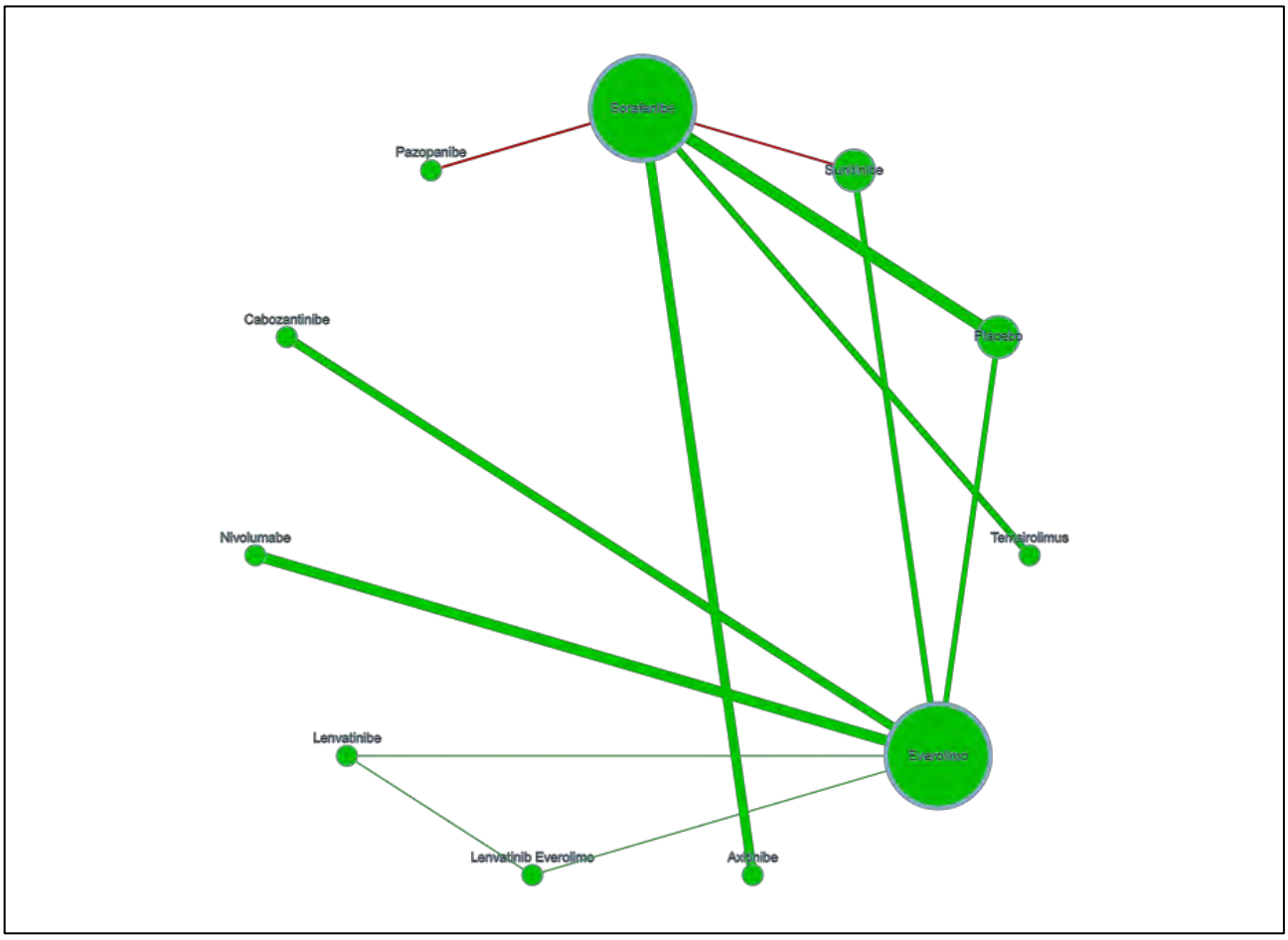
130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - Quadro 68).

Figura 3. Network Plot da NMA para sobrevida global.



Ao considerar a obtenção do desfecho de sobrevida global, a NMA demonstrou que:

- Axitinibe possui uma diferença média superior de 5,20 (IC 95%: 0,09 – 10,31) meses quando comparado ao tensirolimo.
- Cabozantinibe possui uma diferença média superior de 4,9 (IC 95%: 2,21 – 7,59) meses quando comparado ao everolimo.

- Everolimo possui uma diferença média inferior de 10,10 (IC 9%: -17,49 – -2,71) meses quando comparado ao lenvatinibe.
- Lenvatinibe possui uma diferença média superior de 12,92 (IC 95%: 0,82 – 25,02) meses quando comparado ao pazopanibe, de 10,35 (IC 95%: 1,43 – 19,26) meses quando comparado ao placebo, e de 11,92 (IC 95%: 1,96 – 21,88) meses quando comparado ao tensirolimo.
- Nivolumabe possui uma diferença média superior de 7,92 (IC 95%: 0,03 – 15,81) meses quando comparado ao tensirolimo.
- Sorafenibe possui uma diferença média superior de 4,30 (IC 95%: 1,01 – 7,59) meses quando comparado ao tensirolimo.

Nota Informativa

Médias superiores a 0 demonstram aumento da Sobrevida global e por sua vez os valores inferiores a 1 demonstram redução da sobrevida global.

Quadro 14. League table da NMA para sobrevida global.

Axitinibe	-1.518 -9.024;5.988	3.382 -3.626;10.390	-6.718 -16.901;3.465	-0.318 -10.284;9.647	-2.718 -10.885;5.448	6.200 -2.366;14.766	3.628 -1.474;8.730	0.900 -3.012;4.812	-2.702 -12.267;6.863	**5.200** **0.087;10.313**
1.518 -5.988;9.024	Cabozantinibe	**4.900** **2.210;7.590**	-5.200 -13.062;2.662	1.200 -6.379;8.779	-1.200 -6.181;3.781	7.718 -2.237;17.674	5.146 -0.527;10.819	2.418 -3.988;8.824	-1.184 -9.535;7.168	6.718 -0.484;13.921
-3.382 -10.390;3.626	**-4.900** **-7.590; -2.210**	Everolimo	**-10.100** **-17.488; -2.712**	-3.700 -10.785;3.385	**-6.100** **-10.293; -1.907**	2.818 -6.767;12.403	0.246 -4.749;5.241	-2.482 -8.296;3.332	-6.084 -13.990;1.822	1.818 -4.863;8.500
6.718 -3.465;16.901	5.200 -2.662;13.062	**10.100** **2.712;17.488**	Lenvatinibe	6.400 -2.395;15.195	4.000 -4.495;12.495	**12.918** **0.816;25.020**	**10.346** **1.428;19.264**	7.618 -1.783;17.019	4.016 -6.805;14.837	**11.918** **1.957;21.879**
0.318 -9.647;10.284	-1.200 -8.779;6.379	3.700 -3.385;10.785	-6.400 -15.195;2.395	Lenvatinibe Everolimo	-2.400 -10.633;5.833	6.518 -5.401;18.438	3.946 -4.723;12.615	1.218 -7.947;10.384	-2.384 -13.001;8.233	5.518 -4.221;15.257
2.718 -5.448;10.885	1.200 -3.781;6.181	**6.100** **1.907;10.293**	-4.000 -12.495;4.495	2.400 -5.833;10.633	Nivolumabe	8.918 -1.544;19.380	6.346 -0.175;12.868	3.618 -3.550;10.786	0.016 -8.933;8.965	**7.918** **0.030;15.806**
-6.200 -14.76;62.366	-7.718 -17.674;2.237	-2.818 -12.403;6.767	**-12.918** **-25.020; -0.816**	-6.518 -18.438;5.401	-8.918 -19.380;1.544	Pazopanibe	-2.572 -10.867;5.723	-5.300 -12.921;2.321	-8.902 -20.489;2.685	-1.000 -9.301;7.301
-3.628 -8.730;1.474	-5.146 -10.819;0.527	-0.246 -5.241;4.749	**-10.346** **-19.264; -1.428**	-3.946 -12.615;4.723	-6.346 -12.868;0.175	2.572 -5.723;10.867	Placebo	-2.728 -6.003;0.548	-6.330 -14.884;2.223	1.572 -3.072;6.216
-0.900 -4.812;3.012	-2.418 -8.824;3.988	2.482 -3.332;8.296	-7.618 -17.019;1.783	-1.218 -10.384;7.947	-3.618 -10.786;3.550	5.300 -2.321;12.921	2.728 -0.548;6.003	Sorafenibe	-3.602 -12.331;5.126	**4.300** **1.008;7.592**
2.702 -6.863;12.267	1.184 -7.168;9.535	6.084 -1.822;13.990	-4.016 -14.837;6.805	2.384 -8.233;13.001	-0.016 -8.965;8.933	8.902 -2.685;20.489	6.330 -2.223;14.884	3.602 -5.126;12.331	Sunitinibe	7.902 -1.427;17.231
-5.200 **-10.313; -0.087**	-6.718 -13.921;0.484	-1.818 -8.500;4.863	**-11.918** **-21.879; -1.957**	-5.518 -15.257;4.221	**-7.918** **-15.806; -0.030**	1.000 -7.301;9.301	-1.572 -6.216;3.072	**-4.300** **-7.592; -1.008**	-7.902 -17.231;1.427	Tensirolimo

Médias com valores inferiores a 0 favorem o medicamento listado na coluna; médias com valores superiores a 0 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Taxa de resposta clínica

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes.[80, 102-106, 108-110, 113] A rede construída apara o desfecho taxa de resposta clínica pode ser vista na Figura 4. Para este desfecho, a NMA incluiu um total de 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), sendo feitas 55 estimativas de efeito relativo entre as possíveis comparações (Quadro 15**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). A contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado apresentado na matriz podem ser vistos no *1.*

Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 69* e no *1.* *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

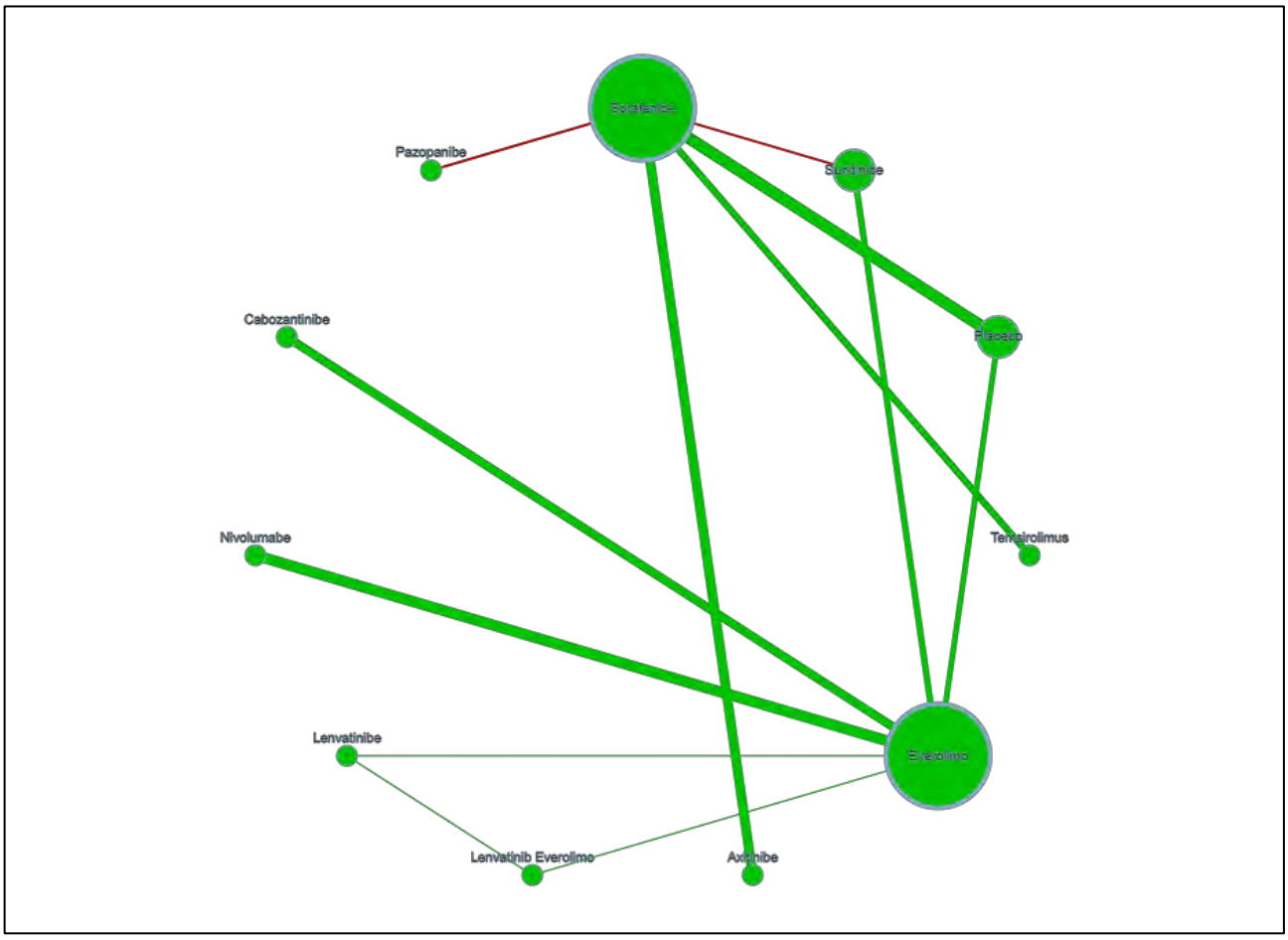
130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 70*.

Figura 4. Network Plot da NMA para taxa de resposta clínica.



Ao considerar a obtenção do desfecho de reposta clínica favorável, a NMA demonstrou que:

- Axitinibe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta clínica favorável quando comparado ao Placebo, sorafenibe ou tensirolimo.
- Cabozantinibe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta clínica favorável quando comparado ao everolimo, placebo, sorafenibe ou tensirolimo.
- Everolimo possui uma razão de chances menor de apresentar resposta clínica favorável quando comparado ao lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo ou sunitinibe. E possui uma razão de chances maior de apresentar resposta clínica favorável quando comparado ao placebo.
- Lenvatinibe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta clínica favorável quando comparado ao placebo

- Lenvatinibe associado ao everolimo possui uma razão de chances maior de apresentar resposta clínica favorável quando comparado ao placebo ou tensirolimo.
- Nivolumabe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta clínica favorável quando comparado ao placebo, sorafenibe ou tensirolimo.
- Pazopanibe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta clínica favorável quando comparado ao placebo ou sorafenibe.
- Placebo possui uma razão de chances menor de apresentar resposta clínica favorável quando comparado ao sorafenibe, sunitinibe ou tensirolimo.
- Sorafenibe possui uma razão de chances menor de apresentar resposta clínica favorável quando comparado ao sunitinibe.

Nota Informativa

Razões de chance superior a 1 demonstram aumento da reposta clínica favorável e por sua vez os valores inferiores a 1 demonstram redução da reposta clínica favorável.

Quadro 15. League table da NMA para taxa de resposta clínica.

Axitinibe	0,433 0,103; 1,817	2,976 0,914; 9,688	0,516 0,088; 3,025	0,250 0,044; 1,441	0,432 0,118; 1,579	0,951 0,359; 2,521	**14,092** **5,944; 33,415**	**2,321** **1,496; 3,600**	0,755 0,257; 2,217	**2,391** **1,095; 5,219**
2,309 0,550; 9,687	Cabozantinibe	**6,870** **3,043; 15,515**	1,190 0,253; 5,606	0,578 0,126; 2,663	0,997 0,376; 2,644	2,196 0,435 11,084	**32,534** **7,235 46,321**	**5,358** **1,368; 20,983**	1,742 0,655; 4,638	**5,519** **1,219; 24,988**
0,336 0,103; 1,094	**0,146** **0,064; 0,329**	Everolimo	**0,173** **0,046; 0,647**	**0,084** **0,023; 0,306**	**0,145** **0,085; 0,248**	0,320 0,079; 1,295	**4,736** **1,338 16,757**	0,780 0,261; 2,332	**0,254** **0,147; 0,437**	0,803 0,225; 2,865
1,939 0,331; 11,380	0,840 0,178; 3,956	**5,772** **1,545; 21,568**	Lenvatinibe	0,486 0,213; 1,109	0,837 0,202; 3,476	1,845 0,270; 12,611	**27,333** **4,402 69,728**	4,501 0,811; 4,988	1,464 0,352; 6,091	4,637 0,743; 28,951
3,994 0,694; 22,982	1,730 0,376; 7,968	**11,885** **3,265; 43,263**	2,059 0,901; 4,704	Lenvatinibe Everolimo	1,724 0,425; 6,986	3,799 0,566 25,508	**56,278** **9,236 42,955**	9,267 1,703; 0,431	3,014 0,742; 12,242	**9,548** **1,558; 58,504**
2,317 0,633; 8,474	1,003 0,378; 2,663	**6,894** **4,028; 11,799**	1,194 0,288; 4,959	0,580 0,143; 2,351	Nivolumabe	2,204 0,492 9,863	**32,649** **8,270128,882**	**5,376** **1,587; 18,214**	1,749 0,814; 3,754	**5,538** **1,392; 22,025**
1,051 0,397; 2,786	0,455 0,090; 2,298	3,129 0,772; 12,676	0,542 0,079; 3,706	0,263 0,039; 1,768	0,454 0,101; 2,031	Pazopanibe	**14,816** **4,718; 46,525**	**2,440** **1,022; 5,823**	0,794 0,213; 2,951	2,513 0,851; 7,426
0,071 **0,030; 0,168**	**0,031** **0,007; 0,138**	**0,211** **0,060; 0,747**	**0,037** **0,006; 0,227**	**0,018** **0,003; 0,108**	**0,031** **0,008; 0,121**	**0,067** **0,021; 0,212**	Placebo	**0,165** **0,078; 0,346**	**0,054** **0,016; 0,175**	**0,170** **0,063; 0,454**
0,431 **0,278; 0,668**	**0,187** **0,048; 0,731**	1,282 0,429; 3,836	0,222 0,040; 1,233	**0,108** **0,020; 0,587**	**0,186** **0,055; 0,630**	**0,410** **0,172; 0,978**	**6,073** **2,888; 12,771**	Sorafenibe	**0,325** **0,122; 0,870**	1,030 0,540; 1,965
1,325 0,451; 3,892	0,574 0,216; 1,528	**3,943** **2,291; 6,788**	0,683 0,164; 2,843	0,332 0,082; 1,347	0,572 0,266; 1,228	1,260 0,339; 4,688	**18,672** **5,721; 60,941**	**3,075** **1,149; 8,227**	Sunitinibe	3,167 0,976; 10,277
0,418 **0,192; 0,913**	**0,181** **0,040; 0,820**	1,245 0,349; 4,440	0,216 0,035; 1,347	**0,105** **0,017; 0,642**	**0,181** **0,045; 0,718**	0,398 0,135; 1,176	**5,895** **2,202; 15,778**	0,971 0,509; 1,851	0,316 0,097; 1,024	Tensirolimo

Razões de chance com valores inferiores a 1 favorem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Taxa de resposta completa

A rede para este desfecho foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes (Figura 5).[80, 102-106, 108-110, 113] A rede incluiu um total de 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 possibilidades de comparação dois a dois. A NMA também verificou a contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado (

1. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - Quadro 71; *1.* *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

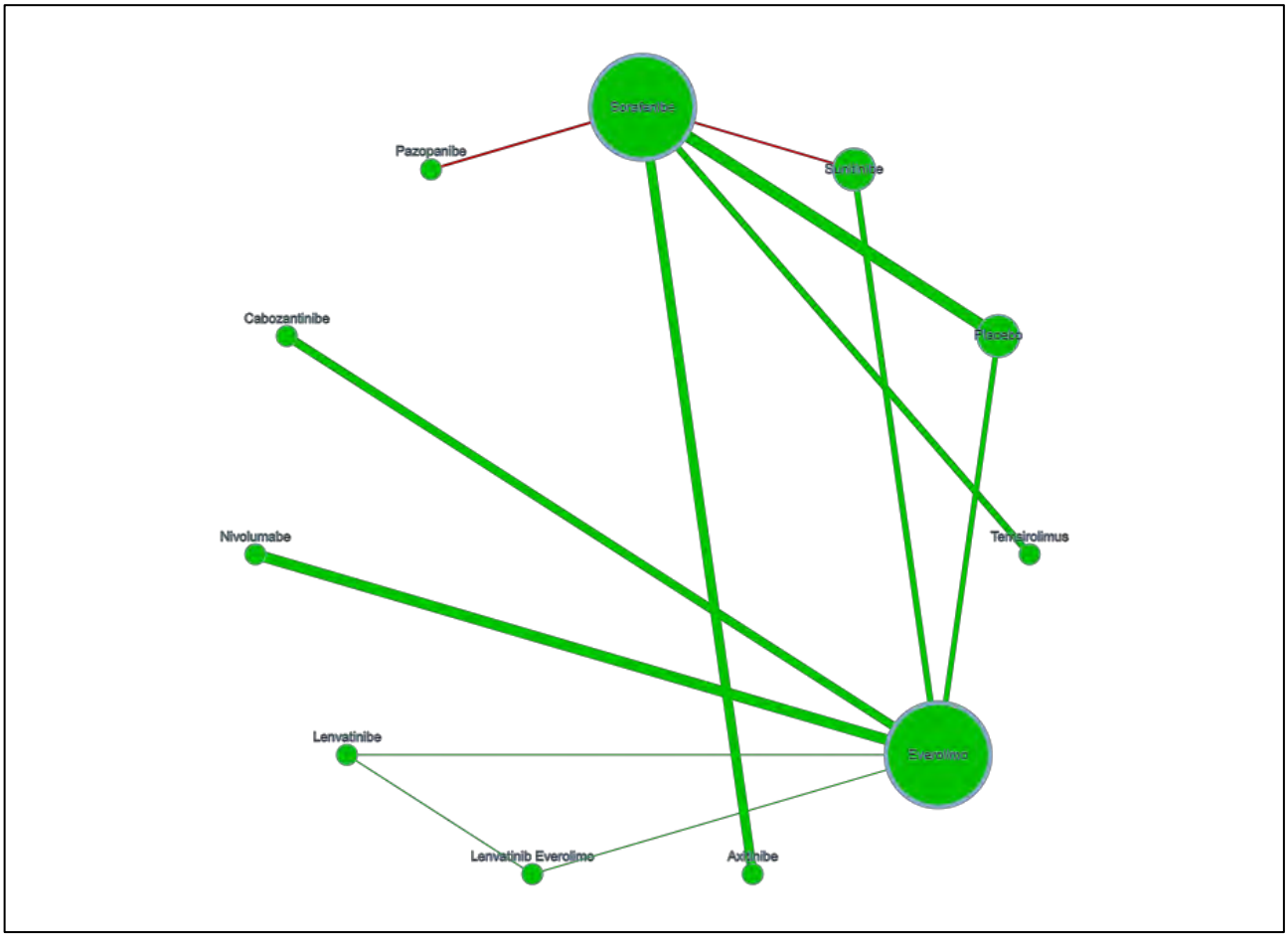
130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - Quadro 72). Ao considerar a obtenção do desfecho de reposta completa, a NMA demonstrou que não houve diferença significativa entre os tratamentos (Quadro 16).

Figura 5. *Network Plot* da NMA para taxa de resposta completa.



Quadro 16. League table da NMA para taxa de resposta completa.

Axitinibe	4.642 0.009;2465.130	4.614 0.034;618.007	1.569 0.004;551.973	4.706 0.009;2524.252	2.290 0.013;408.953	1.224 0.010;150.491	2.719 0.023;326.229	1.003 0.020;50.673	1.477 0.014;154.038	3.104 0.020;491.961
0.215 0.000;14.388	Cabozantinibe	0.994 0.020;50.239	0.338 0.002;54.201	1.014 0.004;263.170	0.493 0.007;35.517	0.264 0.001;73.840	0.586 0.004;83.873	0.216 0.002;28.936	0.318 0.004;27.413	0.669 0.002;232.921
0.217 0.002;29.026	1.006 0.020;50.856	Everolimo	0.340 0.014;8.543	1.020 0.020;52.389	0.496 0.090;2.725	0.265 0.005;15.152	0.589 0.028;12.347	0.217 0.012;4.078	0.320 0.039;2.650	0.673 0.009;51.811
0.638 0.002;24.348	2.960 0.018;474.756	2.942 0.117;73.929	Lenvatinibe	3.000 0.119;75.369	1.460 0.038;55.964	0.781 0.004;137.662	1.733 0.021;145.897	0.639 0.008;49.924	0.942 0.020;44.483	1.979 0.009;442.438
0.213 0.000;114.000	0.987 0.004;256.134	0.981 0.019;50.375	0.333 0.013;8.375	Lenvatinibe Everolimo	0.487 0.007;35.563	0.260 0.001;73.670	0.578 0.004;83.814	0.213 0.002;28.919	0.314 0.004;27.432	0.660 0.002;232.293
0.437 0.002;77.968	2.027 0.028;145.941	2.015 0.367;11.061	0.685 0.018;26.251	2.055 0.028;150.145	Nivolumabe	0.535 0.007;43.056	1.187 0.036;38.788	0.438 0.015;12.998	0.645 0.043;9.735	1.355 0.013;144.027
0.817 0.007;100.404	3.792 0.014;1061.672	3.769 0.066;215.228	1.281 0.007;225.969	3.844 0.014;1088.330	1.871 0.023;150.656	Pazopanibe	2.220 0.044;110.930	0.819 0.050;13.287	1.207 0.029;50.689	2.535 0.036;177.221
0.368 0.003;44.141	1.708 0.0122;44.594	1.697 0.081;35.570	0.577 0.007;48.570	1.731 0.012;251.112	0.842 0.026;27.528	0.450 0.009;22.497	Placebo	0.369 0.024;5.739	0.543 0.024;12.058	1.142 0.017;77.665
0.997 0.020;50.395	4.630 0.0356;20.174	4.602 0.245;86.358	1.564 0.020;122.156	4.693 0.035;636.892	2.284 0.077;67.803	1.221 0.075;19.806	2.711 0.174;42.182	Sorafenibe	1.473 0.122;17.795	3.095 0.126;76.340
0.677 0.006;70.570	3.142 0.0362;70.670	3.123 0.377;25.847	1.062 0.022;50.139	3.185 0.036;278.300	1.550 0.103;23.392	0.829 0.020;34.810	1.840 0.083;40.829	0.679 0.056;8.197	Sunitinibe	2.101 0.036;121.754
0.322 0.002;51.060	1.496 0.0045;21.026	1.487 0.019;114.503	0.505 0.002;112.979	1.516 0.004;533.895	0.738 0.007;78.406	0.394 0.006;27.572	0.876 0.013;59.573	0.323 0.013;7.968	0.476 0.008;27.586	Tensirolimo

Razões de chance com valores inferiores a 1 favorem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Taxa de resposta parcial

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes.[80, 102-106, 108-110, 113] A rede construída para este desfecho pode ser vista na Figura 6. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Foram incluídas um total de 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 estimativas de efeito relativo (Quadro 17). A contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado apresentado na matriz encontra-se no

1. *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - Quadro 73 e no *1.* *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

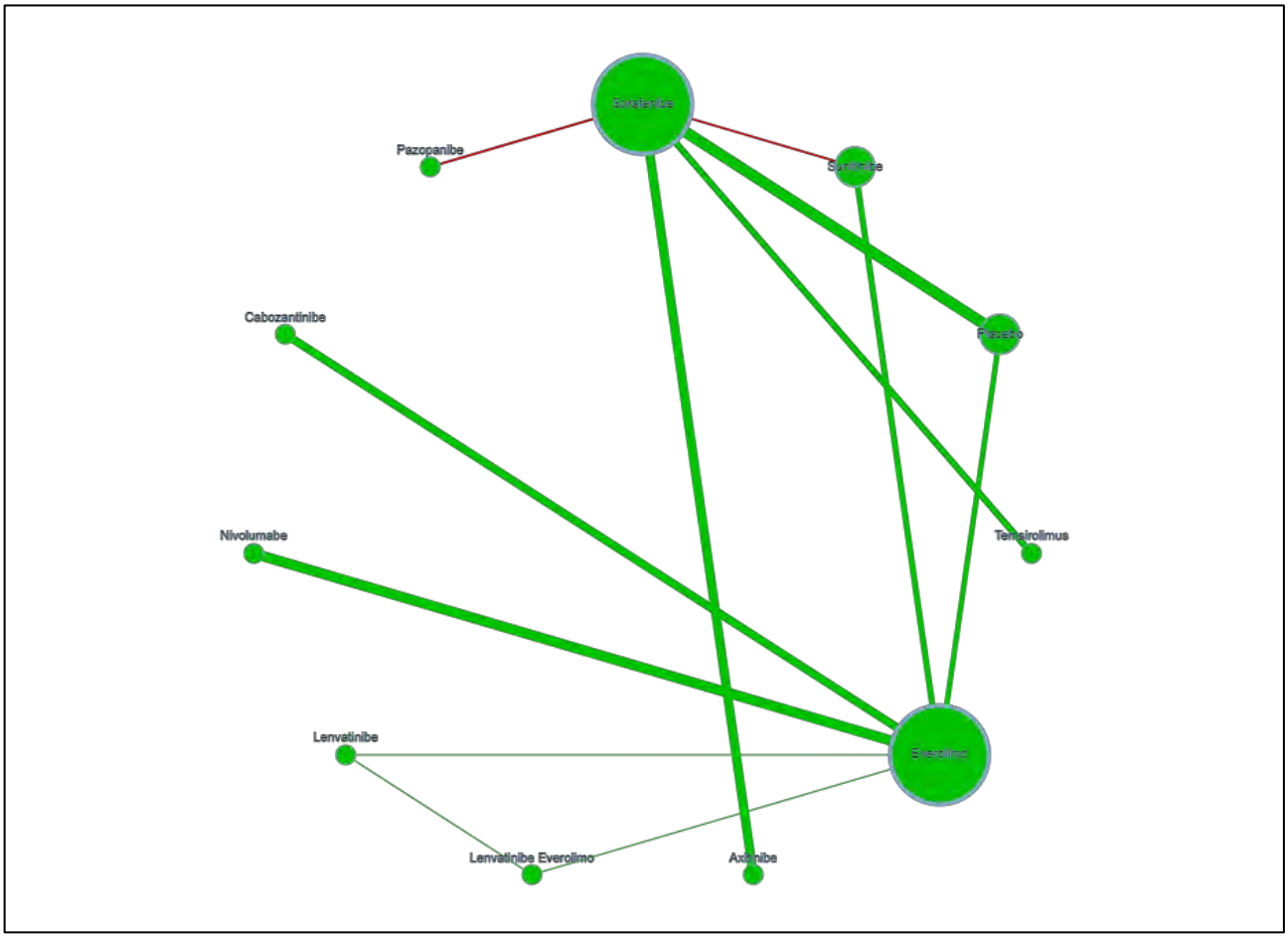
130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - Quadro 74.

Figura 6. *Network Plot* da NMA para taxa de resposta parcial.



Ao considerar a obtenção do desfecho de reposta clínica parcial, a NMA demonstrou que:

- Axitinibe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta parcial quando comparado ao placebo, sorafenibe e tensirolimo.
  - Cabozantinibe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta parcial quando comparado ao everolimo, placebo, sorafenibe ou tensirolimo.
- Everolimo possui uma razão de chances menor de apresentar resposta parcial quando comparado ao lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe ou sunitinibe. E possui uma razão de chances maior de apresentar resposta parcial quando comparado ao placebo.
- Lenvatinibe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta parcial quando comparado ao placebo, sorafenibe ou tensirolimo.

- Lenvatinibe associado ao everolimo possui uma razão de chances maior de apresentar resposta parcial quando comparado ao placebo.
- Nivolumabe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta parcial quando comparado ao placebo, sorafenibe ou tensirolimo.
- Pazopanibe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta parcial quando comparado ao placebo ou sorafenibe.
- Placebo possui uma razão de chances menor de apresentar resposta parcial quando comparado ao sorafenibe, sunitinibe ou tensirolimo.
- Sorafenibe possui uma razão de chances menor de apresentar resposta parcial quando comparado ao sunitinibe.
- Sunitinibe possui uma razão de chances maior de apresentar resposta parcial quando comparado ao tensirolimo.

Nota Informativa

Razões de chance superior a 1 demonstram aumento da reposta clínica parcial e por sua vez os valores inferiores a 1 demonstram redução da reposta clínica parcial.

Quadro 17. League table da NMA para taxa de resposta parcial.

Axitinibe	0.370 0.084;1.640	2.543 0.731;8.844	0.240 0.040;1.443	0.429 0.070;2.634	0.343 0.087;1.346	0.873 0.317;2.405	**13.621** **5.737;32.343**	**2.321** **1.496;3.600**	0.647 0.205;2.043	**2.261** **1.029;4.968**
2.701 0.610;11.972	Cabozantinibe	**6.870** **3.043;15.515**	0.647 0.141;2.981	1.159 0.246;5.463	0.925 0.343;2.495	2.359 0.435;12.788	**36.796** **7.813;173.313**	**6.269** **1.511;26.003**	1.748 0.652;4.686	**6.109** **1.277;29.230**
0.393 0.113;1.367	**0.146** **0.064;0.329**	Everolimo	**0.094** **0.026;0.343**	**0.169** **0.045;0.631**	**0.135** **0.076;0.237**	0.343 0.078;1.510	**5.356** **1.433;20.015**	0.912 0.284;2.929	**0.254** **0.146;0.443**	0.889 0.234;3.385
4.173 0.693;25.118	1.545 0.335;7.114	**10.613** **2.916;38.629**	Lenvatinibe	1.790 0.782;4.096	1.429 0.349;5.857	3.643 0.510;26.008	**56.838** **8.975;359.999**	**9.683** **1.699;55.197**	2.701 0.662;11.020	**9.437** **1.470;60.558**
2.331 0.380;14.311	0.863 0.183;4.067	**5.928** **1.585;22.174**	0.559 0.244;1.278	Lenvatinibe Everolimo	0.798 0.190;3.355	2.035 0.280;14.791	**31.747** **4.917;204.977**	5.409 0.930;31.466	1.508 0.361;6.312	5.271 0.806;34.477
2.919 0.743;11.475	1.081 0.401;2.914	**7.425** **4.215;13.079**	0.700 0.171;2.867	1.253 0.298;5.264	Nivolumabe	2.549 0.522;12.446	**39.766** **9.472;166.968**	**6.775** **1.853;24.772**	1.889 0.855;4.176	**6.602** **1.546;28.194**
1.145 0.416;3.154	0.424 0.078;2.299	2.913 0.662;12.811	0.274 0.038;1.959	0.491 0.068;3.572	0.392 0.080;1.916	Pazopanibe	**15.600** **4.801;50.689**	**2.658** **1.067;6.623**	0.741 0.183;3.009	2.590 0.843;7.959
0.073 **0.031;0.174**	**0.027** **0.006;0.128**	**0.187** **0.050;0.698**	**0.018** **0.003;0.111**	**0.031** **0.005;0.203**	**0.025** **0.006;0.106**	**0.064** **0.020;0.208**	Placebo	**0.170** **0.081;0.359**	**0.048** **0.014;0.164**	**0.166** **0.062;0.447**
0.431 **0.278;0.668**	**0.160** **0.038;0.662**	1.096 0.341;3.518	**0.103** **0.018;0.589**	0.185 0.032;1.076	**0.148** **0.040;0.540**	**0.376** **0.151;0.938**	**5.870** **2.787;12.364**	Sorafenibe	**0.279** **0.096;0.807**	0.974 0.507;1.873
1.545 0.489;4.878	0.572 0.213;1.533	**3.929** **2.255;6.847**	0.370 0.091;1.511	0.663 0.158;2.774	0.529 0.239;1.170	1.349 0.332;5.476	**21.046** **6.080;72.850**	**3.586** **1.239;10.375**	Sunitinibe	**3.494** **1.004;12.162**
0.442 **0.201;0.972**	**0.164** **0.034;0.783**	1.125 0.295;4.281	0.106 0.017;0.680	0.190 0.029;1.241	**0.151** **0.035;0.647**	0.386 0.126;1.186	**6.024** **2.236;16.226**	1.026 0.534;1.972	**0.286** **0.082;0.996**	Tensirolimo

Razões de chance com valores inferiores a 1 favorem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Taxa de resposta – doença estável

A rede foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes (Figura 7).[80, 102-106, 108-110, 113] A rede construída para este desfecho pode ser vista na Figura *7*. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções, nesta análise composta por 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 estimativas de efeito relativo (Quadro 18). A NMA também verificou a contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado apresentado na matriz (*1.*

Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 75*; *1.* *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

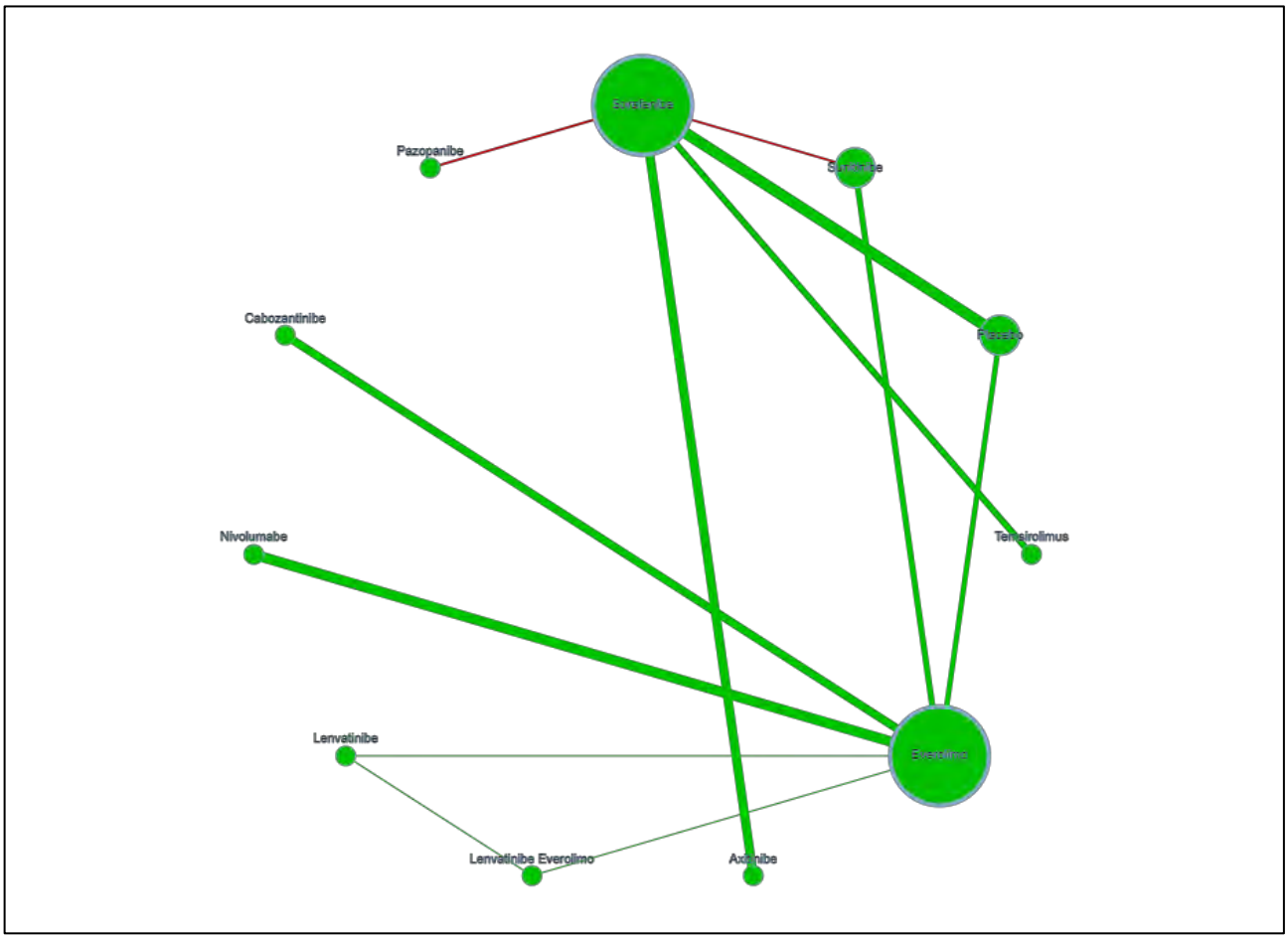
130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 76*)

Figura 7. Network Plot da NMA para taxa de resposta para doença estável.



Ao considerar a obtenção do desfecho de reposta clínica parcial, a NMA demonstrou que:

- Axitinibe possui uma razão de chances menor de apresentar doença estável quando comparado ao cabozantinibe ou everolimo. E possui uma razão de chances maior de apresentar doença estável quando comparado ao ao placebo.
- Cabozantinibe possui uma razão de chances maior de apresentar doença estável quando comparado ao lenvatinibe, nivolumabe, placebo, sorafenibe, sunitinibe ou tensirolimo.
- Everolimo possui uma razão de chances maior de apresentar doença estável quando comparado ao lenvatinibe, nivolumabe, placebo, sorafenibe ou tensirolimo.
- Lenvatinibe associado ao everolimo possui uma razão de chances maior de apresentar doença estável quando comparado ao placebo.

- Nivolumabe possui uma razão de chances maior de apresentar doença estável quando comparado ao placebo. E possui uma razão de chances menor de apresentar doença estável quando comparado ao sunitinibe.
- Pazopanibe possui uma razão de chances maior de apresentar doença estável quando comparado ao placebo.
- Placebo possui uma razão de chances menor de apresentar doença estável quando comparado ao sorafenibe, sunitinibe ou tensirolimo.

Nota Informativa

Razões de chance superior a 1 demonstram aumento de a possibilidade da doença permanecer estável e por sua vez os valores inferiores a 1 demonstram redução desta possibilidade.

Quadro 18. League table da NMA para taxa de resposta para doença estável.

Axitinibe	**0.400** **0.219;0.730**	**0.482** **0.287;0.808**	1.160 0.449;2.996	0.698 0.271;1.800	1.112 0.617;2.005	0.753 0.389;1.458	**2.073** **1.396;3.079**	0.833 0.622;1.115	0.653 0.379;1.125	0.902 0.545;1.491
2.501 **1.3704.567**	Cabozantinibe	1.204 0.885;1.638	**2.901** **1.236;6.807**	1.747 0.746;4.088	**2.782** **1.833;4.222**	1.884 0.852;4.162	**5.186** **3.173;8.474**	**2.083** **1.230;3.526**	**1.633** **1.037;2.573**	**2.255** **1.158;4.393**
2.077 **1.2383.484**	0.830 0.610;1.130	Everolimo	**2.408** **1.087;5.337**	1.450 0.656;3.204	**2.310** **1.743;3.062**	1.564 0.753;3.247	**4.306** **2.936;6.314**	**1.730** **1.128;2.651**	1.356 0.971;1.894	**1.873** **1.037;3.383**
0.862 0.3342.227	**0.345** **0.147;0.809**	**0.415** **0.187;0.920**	Lenvatinibe	0.602 0.276;1.314	0.959 0.412;2.231	0.649 0.220;1.912	1.788 0.739;4.322	0.718 0.291;1.772	0.563 0.238;1.335	0.777 0.289;2.095
1.432 0.5563.690	0.573 0.245;1.340	0.689 0.312;1.523	1.661 0.761;3.624	Lenvatinibe Everolimo	1.593 0.687;3.695	1.078 0.367;3.169	**2.969** **1.231;7.160**	1.193 0.485;2.935	0.935 0.396;2.210	1.291 0.480;3.472
0.899 0.4991.620	**0.359** **0.237;0.546**	**0.433** **0.327;0.574**	1.043 0.448;2.425	0.628 0.271;1.456	Nivolumabe	0.677 0.309;1.481	**1.864** **1.159;2.998**	0.749 0.449;1.249	**0.587** **0.379;0.909**	0.811 0.421;1.561
1.328 0.6862.571	0.531 0.240;1.173	0.639 0.308;1.328	1.540 0.523;4.535	0.927 0.316;2.725	1.477 0.675;3.232	Pazopanibe	**2.753** **1.437;5.272**	1.106 0.611;2.001	0.867 0.410;1.834	1.197 0.583;2.460
0.482 **0.3250.716**	**0.193** **0.118;0.315**	**0.232** **0.158;0.341**	0.559 0.231;1.352	**0.337** **0.140;0.812**	**0.536** **0.334;0.863**	**0.363** **0.190;0.696**	Placebo	**0.402** **0.308;0.524**	**0.315** **0.202;0.492**	**0.435** **0.267;0.709**
1.201 0.8961.608	**0.480** **0.284;0.813**	**0.578** **0.377;0.886**	1.392 0.564;3.435	0.838 0.341;2.063	1.335 0.801;2.228	0.904 0.500;1.636	**2.489** **1.907;3.249**	Sorafenibe	0.784 0.496;1.240	1.083 0.719;1.630
1.531 0.8892.638	**0.612** **0.389;0.965**	0.737 0.528;1.030	1.776 0.749;4.210	1.070 0.452;2.528	**1.704** **1.100;2.638**	1.153 0.545;2.440	**3.175** **2.033;4.960**	1.276 0.806;2.018	Sunitinibe	1.381 0.747;2.553
1.109 0.6711.833	**0.443** **0.228;0.864**	**0.534** **0.296;0.965**	1.286 0.477;3.466	0.774 0.288;2.082	1.234 0.641;2.375	0.835 0.406;1.716	**2.299** **1.411;3.746**	0.924 0.614;1.391	0.724 0.392;1.339	Tensirolimo

Razões de chance com valores inferiores a 1 favorecem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Taxa de resposta para doença progressiva

A rede foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes (Figura 8). [45, 55-59, 62-64, 67] A NMA incluiu de 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 estimativas de efeito relativo (Quadro 19). A contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado apresentado na matriz pode ser vista no

1. *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 77* e no *1.* *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

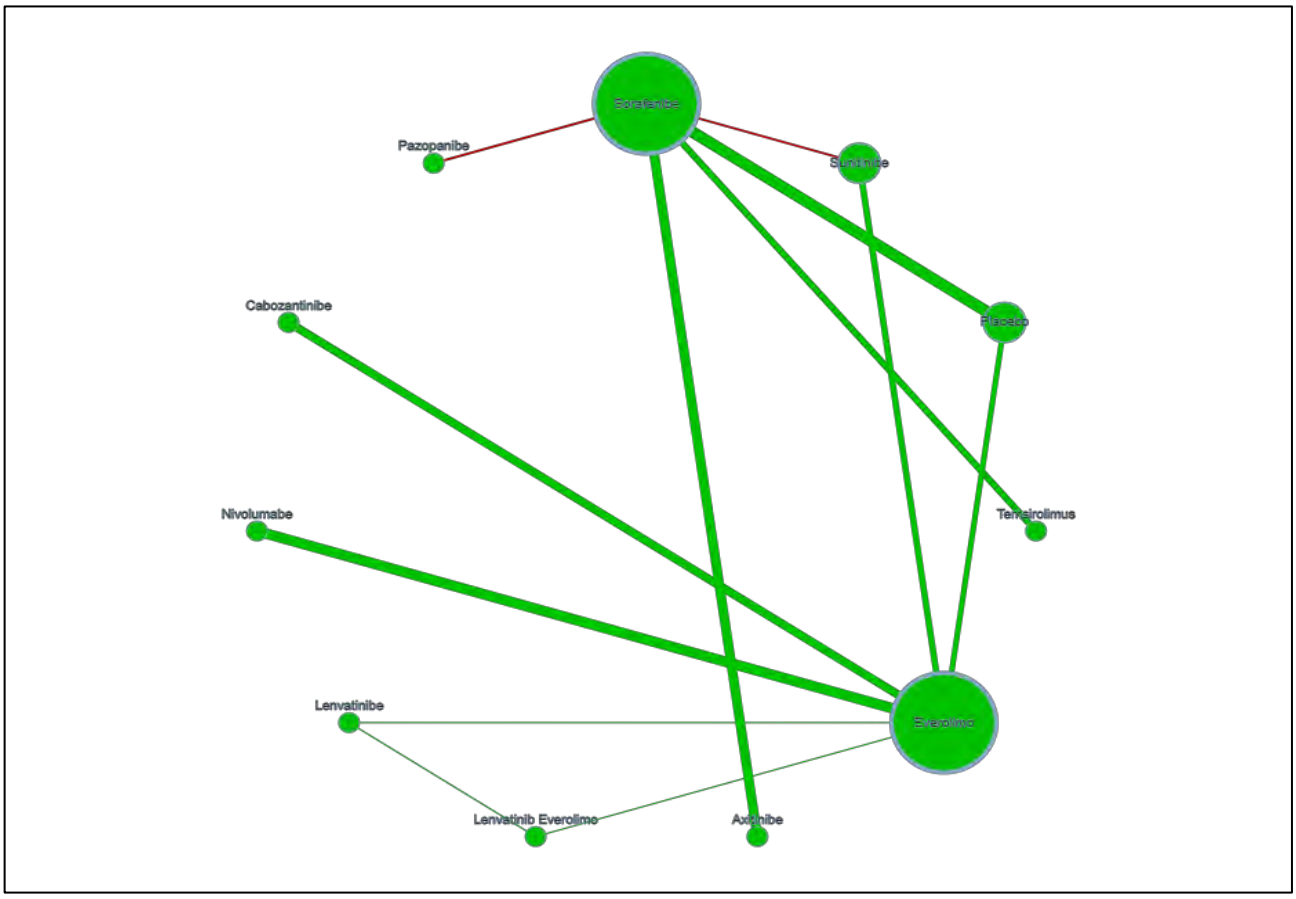
130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 78*.

Figura 8. Network Plot da NMA para taxa de resposta para doença progressiva.



Ao considerar a obtenção do desfecho de reposta para doença progressiva, a NMA demonstrou que:

- Axitinibe possui uma razão de chances maior de apresentar doença progressiva quando comparado ao cabozantinibe, lenvatinibe ou lenvatinibe associado ao everolimo. E possui uma razão de chances menor de apresentar doença progressiva quando comparado ao placebo.
- Cabozantinibe possui uma razão de chances menor de apresentar doença progressiva quando comparado ao everolimo, nivolumabe, placebo, sorafenibe ou tensirolimo.
- Everolimo possui uma razão de chances maior de apresentar doença progressiva quando comparado ao lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo. E possui uma razão de chances menor de apresentar doença progressiva quando comparado ao nivolumabe e quando comparado ao placebo.
- Lenvatinibe possui uma razão de chances menor de apresentar doença progressiva quando comparado ao nivolumabe, placebo, sorafenibe, sunitinibe ou tensirolimo.

- Lenvatinibe associado ao everolimo possui uma razão de chances menor de apresentar doença progressiva quando comparado ao nivolumabe, placebo, sorafenibe ou tensirolimo.
- Nivolumabe possui uma razão de chances maior de apresentar doença progressiva quando comparado ao pazopanibe ou sunitinibe. E possui uma razão de chances menor de apresentar doença progressiva quando comparado ao placebo.
- Pazopanibe possui uma razão de chances menor de apresentar doença progressiva quando comparado ao placebo ou sorafenibe.
- Placebo possui uma razão de chances maior de apresentar doença progressiva quando comparado ao sorafenibe, sunitinibe ou tensirolimo.

Nota Informativa

Razões de chance superior a 1 demonstram aumento de a possibilidade da progressão da doença e por sua vez os valores inferiores a 1 demonstram redução desta possibilidade.

Quadro 19. League table da NMA para taxa de resposta para doença progressiva.

Axitinibe	**2.291** **1.089;4.819**	0.983 0.551;1.755	**7.760** **1.476;40.801**	**4.966** **1.159;21.283**	0.645 0.336;1.238	1.946 0.972;3.895	**0.241** **0.149;0.388**	1.037 0.726;1.481	1.491 0.819;2.714	1.041 0.630;1.722
0.436 **0.208;0.918**	Cabozantinibe	**0.429** **0.269;0.684**	3.387 0.668;17.177	2.168 0.527;8.913	**0.281** **0.162;0.490**	0.849 0.351;2.055	**0.105** **0.057;0.193**	**0.453** **0.236;0.870**	0.651 0.347;1.219	**0.455** **0.216;0.956**
1.017 0.570;1.816	2.331 1.462;3.715	Everolimo	**7.895** **1.667;37.390**	**5.053** **1.330;19.196**	**0.656** **0.486;0.886**	1.980 0.935;4.194	**0.245** **0.165;0.363**	1.055 0.668;1.667	1.517 0.997;2.309	1.060 0.594;1.890
0.129 **0.025;0.678**	0.295 0.058;1.497	**0.127** **0.027;0.600**	Lenvatinibe	0.640 0.102;4.000	**0.083** **0.017;0.405**	0.251 0.045;1.410	**0.031** **0.006;0.154**	**0.134** **0.026;0.676**	**0.192** **0.038;0.962**	**0.134** **0.026;0.705**
0.201 **0.047;0.863**	0.461 0.112;1.897	**0.198** **0.052;0.752**	1.563 0.250;9.765	Lenvatinibe Everolimo	**0.130** **0.033;0.510**	0.392 0.085;1.812	**0.048** **0.012;0.195**	**0.209** **0.051;0.856**	0.300 0.074;1.217	**0.210** **0.049;0.898**
1.551 0.808;2.979	**3.553** **2.041;6.187**	**1.525** **1.129;2.059**	**12.036** **2.469;58.668**	**7.703** **1.961;30.259**	Nivolumabe	**3.018** **1.345;6.775**	**0.373** **0.227;0.612**	1.609 0.931;2.780	**2.313** **1.380;3.876**	1.615 0.841;3.101
0.514 0.257;1.028	1.177 0.487;2.849	0.505 0.238;1.070	3.988 0.709;22.423	2.552 0.552;11.802	**0.331** **0.148;0.744**	Pazopanibe	**0.124** **0.063;0.243**	**0.533** **0.294;0.967**	0.766 0.356;1.648	0.535 0.268;1.070
4.158 **2.580;6.701**	**9.526** **5.173;17.540**	**4.087** **2.755;6.062**	**32.266** **6.486;160.517**	**20.650** **5.134;83.055**	**2.681** **1.633;4.400**	**8.091** **4.120;15.890**	Placebo	**4.312** **3.139;5.925**	**6.199** **3.818;10.067**	**4.330** **2.689;6.973**
0.964 0.675;1.377	**2.209** **1.150;4.243**	0.948 0.600;1.497	**7.482** **1.479;37.845**	**4.788** **1.168;19.631**	0.622 0.360;1.074	**1.876** **1.034;3.403**	**0.232** **0.169;0.319**	Sorafenibe	1.437 0.888;2.327	1.004 0.704;1.432
0.671 0.369;1.221	1.537 0.820;2.878	0.659 0.433;1.004	**5.204** **1.039;26.063**	3.331 0.822;13.499	**0.432** **0.258;0.725**	1.305 0.607;2.807	**0.161** **0.099;0.262**	0.696 0.430;1.126	Sunitinibe	0.698 0.384;1.270
0.960 0.581;1.588	**2.200** **1.046;4.626**	0.944 0.529;1.684	**7.451** **1.418;39.170**	**4.769** **1.113;20.430**	0.619 0.323;1.188	1.869 0.934;3.738	**0.231** **0.143;0.372**	0.996 0.698;1.420	1.432 0.787;2.604	Tensirolimo

Razões de chance com valores inferiores a 1 favorem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Eventos adversos gerais

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes (Figura 9). [80, 102-106, 108-110, 113] Esta rede incluiu um total de 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 possíveis comparações e estimativas de efeito relativo (Quadro 20). A NMA também verificou a contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado obtido (

1. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 79*; *1.* *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

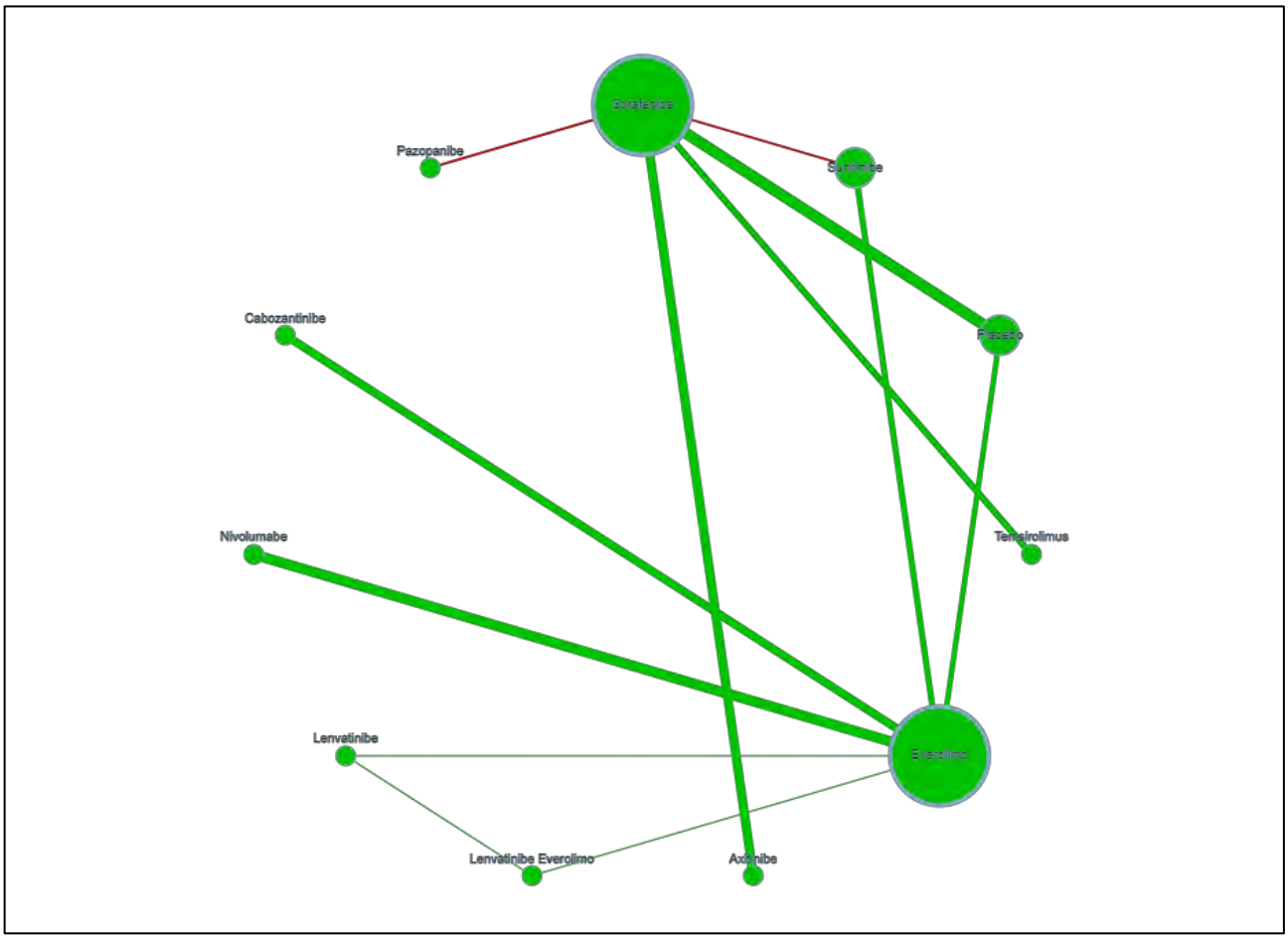
130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 80*).

Figura 9. Network Plot – Eventos adversos gerais.



Ao considerar a obtenção do desfecho evento adverso, a NMA demonstrou que não houve diferença significativa entre os tratamentos.

Quadro 20. League table da NMA para evento adverso.

Axitinibe	0.238 0.000;1260.04	8.382 0.008;8494.719	8.063 0.001;90771.442	8.219 0.001;92540.34	4.951 0.001;23713.50	1.102 0.001;1177.67	0.644 0.001;413.55	0.783 0.006;104.25	2.143 0.003;1406.97	0.762 0.000;1288.19
4.203 0.001;22256.73	Cabozantinibe	35.230 0.223;5562.484	33.886 0.011;105831.13	34.546 0.011;107893.51	20.807 0.018;23701.65	4.630 0.01;25691.10	2.707 0.04;2006.80	3.293 0.03;3769.50	9.009 0.012;6585.99	3.203 0.00;25850.88
0.119 0.000;120.90	0.028 0.000;4.48	Everolimo	0.962 0.002;500.747	0.981 0.002;510.55	0.591 0.004;78.516	0.131 0.000;141.104	0.077 0.001;5.378	0.093 0.001;12.515	0.256 0.004;17.51	0.091 0.00;154.316
0.124 0.000;1396.32	0.030 0.000;92.15	1.040 0.002;541.206	Lenvatinibe	1.019 0.002;530.64	0.614 0.000;1722.962	0.137 0.000;1605.51	0.080 0.000;153.56	0.097 0.000;273.85	0.266 0.000;504.87	0.095 0.00;1569.63
0.122 0.000;1369.77	0.029 0.000;90.41	1.020 0.002;530.967	0.981 0.002;510.607	Lenvatinibe Everolimo	0.602 0.000;1690.365	0.134 0.000;1575.14	0.078 0.000;150.65	0.095 0.000;268.67	0.261 0.000;495.26	0.093 0.00;1539.94
0.202 0.000;967.485	0.048 0.000;54.74	1.693 0.013;225.090	1.629 0.001;4569.687	1.660 0.001;4658.73	Nivolumabe	0.223 0.000;1117.33	0.130 0.000;84.614	0.158 0.000;160.26	0.433 0.001;277.63	0.154 0.00;1129.12
0.908 0.001;970.198	0.216 0.000;1198.22	7.608 0.007;8168.169	7.318 0.001;85991.179	7.460 0.001;87666.92	4.494 0.001;22563.75	Pazopanibe	0.585 0.001;399.25	0.711 0.005;102.62	1.945 0.003;1358.04	0.692 0.00;1233.73
1.553 0.002;996.850	0.369 0.000;273.80	13.014 0.186;910.688	12.517 0.007;24059.856	12.760 0.007;24531.17	7.686 0.012;4998.534	1.710 0.003;1168.061	Placebo	1.216 0.018;83.371	3.327 0.025;445.546	1.183 0.01;1315.80
1.276 0.010;169.864	0.304 0.000;347.68	10.700 0.080;1432.677	10.291 0.004;29007.219	10.492 0.004;29572.49	6.319 0.006;6400.299	1.406 0.010;202.958	0.822 0.012;56.357	Sorafenibe	2.736 0.039;193.969	0.973 0.004;262.224
0.467 0.001;306.249	0.111 0.000;81.15	3.911 0.057;267.843	3.762 0.002;7143.799	3.835 0.002;7283.74	2.310 0.004;1481.188	0.514 0.001;358.777	0.301 0.002;40.242	0.366 0.005;25.914	Sunitinibe	0.356 0.000;403.550
1.312 0.001;2217.643	0.312 0.000;2519.208	10.998 0.006;18664.899	10.578 0.001;175659.019	10.784 0.001;179082.16	6.495 0.001;47638.66	1.445 0.001;2577.822	0.845 0.001;939.737	1.028 0.004;277.051	2.812 0.002;3191.352	Tensirolimo

Razões de chance com valores inferiores a 1 favorem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes (Figura 10).[80, 102-106, 108-110, 113] Nesta NMA foram incluídas 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), que geraram um total de 55 comparações possíveis, para as quais foram obtidas as estimativas de efeito. (*Quadro 21*). A contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado pode ser vista no

1. *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* – *Quadro 81* e no *1.* *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

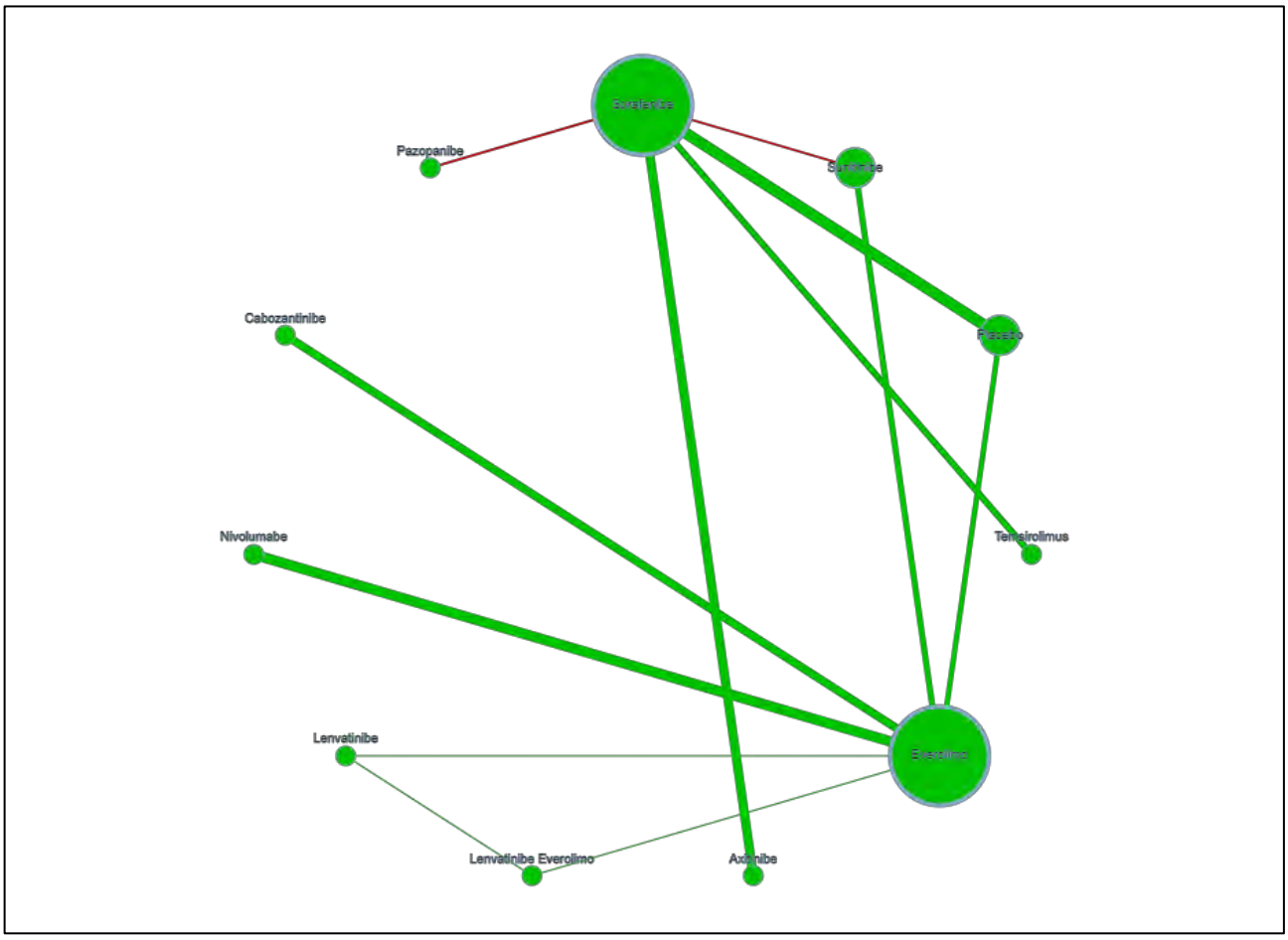
130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 82*.

Figura 10. Network Plot da NMA para evento adverso grave.



Ao considerar a obtenção do desfecho evento adverso sério, a NMA demonstrou que não houve diferença significativa entre os tratamentos.

Quadro 21. League table da NMA para evento adverso grave.

Axitinibe	2,062 0,081;52,300	1,846 0,130;26,143	0,820 0,030;22,653	0,450 0,016;12,680	1,494 0,059;37,766	0,720 0,050;10,483	2,273 0,193;26,803	1,148 0,177;7,464	0,987 0,081;11,984	0,902 0,064;12,632
0,485 0,01912,300	Cabozantinibe	0,895 0,141;5,701	0,398 0,026;6,055	0,218 0,014;3,403	0,724 0,053;9,895	0,349 0,013;9,085	1,102 0,094;12,919	0,557 0,040;7,774	0,479 0,041;5,603	0,438 0,017;11,023
0,542 0,0387,674	1,117 0,175;7,116	Everolimo	0,444 0,060;3,272	0,244 0,032;1,855	0,809 0,128;5,126	0,390 0,027;5,699	1,231 0,243;6,234	0,622 0,095;4,064	0,535 0,106;2,702	0,489 0,035;6,867
1,219 0,04433,666	2,514 0,165;38,264	2,250 0,306;16,563	Lenvatinibe	0,549 0,071;4,214	1,821 0,120;27,613	0,878 0,031;24,851	2,771 0,212;36,278	1,400 0,090;21,676	1,203 0,092;15,735	1,100 0,040;30,175
2,221 0,07962,565	4,580 0,294;71,414	4,100 0,539;31,184	1,822 0,237;13,994	Lenvatinibe Everolimo	3,318 0,214;51,537	1,600 0,055;46,178	5,049 0,376;67,803	2,551 0,161;40,451	2,192 0,163;29,409	2,004 0,072;56,081
0,669 0,02616,925	1,380 0,101;18,855	1,236 0,195;7,826	0,549 0,036;8,327	0,301 0,019;4,681	Nivolumabe	0,482 0,019;12,502	1,522 0,130;17,759	0,769 0,055;10,689	0,661 0,057;7,702	0,604 0,024;15,168
1,388 0,09520,200	2,862 0,110;74,433	2,562 0,175;37,412	1,139 0,040;32,220	0,625 0,022;18,031	2,073 0,080;53,748	Pazopanibe	3,155 0,259;38,440	1,594 0,235;10,814	1,370 0,109;17,181	1,252 0,087;18,076
0,440 0,0375,188	0,907 0,077;10,632	0,812 0,160;4,111	0,361 0,028;4,725	0,198 0,015;2,660	0,657 0,056;7,670	0,317 0,026;3,861	Placebo	0,505 0,101;2,521	0,434 0,066;2,837	0,397 0,034;4,639
0,871 0,1345,662	1,796 0,129;25,076	1,608 0,246;10,501	0,714 0,046;11,065	0,392 0,025;6,218	1,301 0,094;18,093	0,627 0,092;4,258	1,980 0,397;9,880	Sorafenibe	0,860 0,165;4,485	0,786 0,122;5,049
1,013 0,08312,302	2,089 0,178;24,457	1,870 0,370;9,450	0,831 0,064;10,870	0,456 0,034;6,118	1,513 0,130;17,642	0,730 0,058;9,153	2,303 0,352;15,049	1,163 0,223;6,070	Sunitinibe	0,914 0,076;11,003
1,108 0,07915,516	2,286 0,091;57,576	2,046 0,146;28,737	0,909 0,033;24,943	0,499 0,018;13,960	1,656 0,066;41,575	0,798 0,055;11,525	2,519 0,216;29,444	1,273 0,198;8,176	1,094 0,091;13,166	Tensirolimo

Razões de chance com valores inferiores a 1 favorem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística

Descontinuação devido a evento adverso

Esta NMA incluiu dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes.[80, 102-106, 108-110, 113] A Figura 11 demonstra a rede para este desfecho. A NMA incluiu 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo) e permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções, totalizando 55 estimativas de efeito relativo (Quadro 22). A contribuição de cada par de intervenções e de cada estudo no resultado obtido pode ser vista no

1. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* – *Quadro 83* e no *1.* *Shuch B*, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

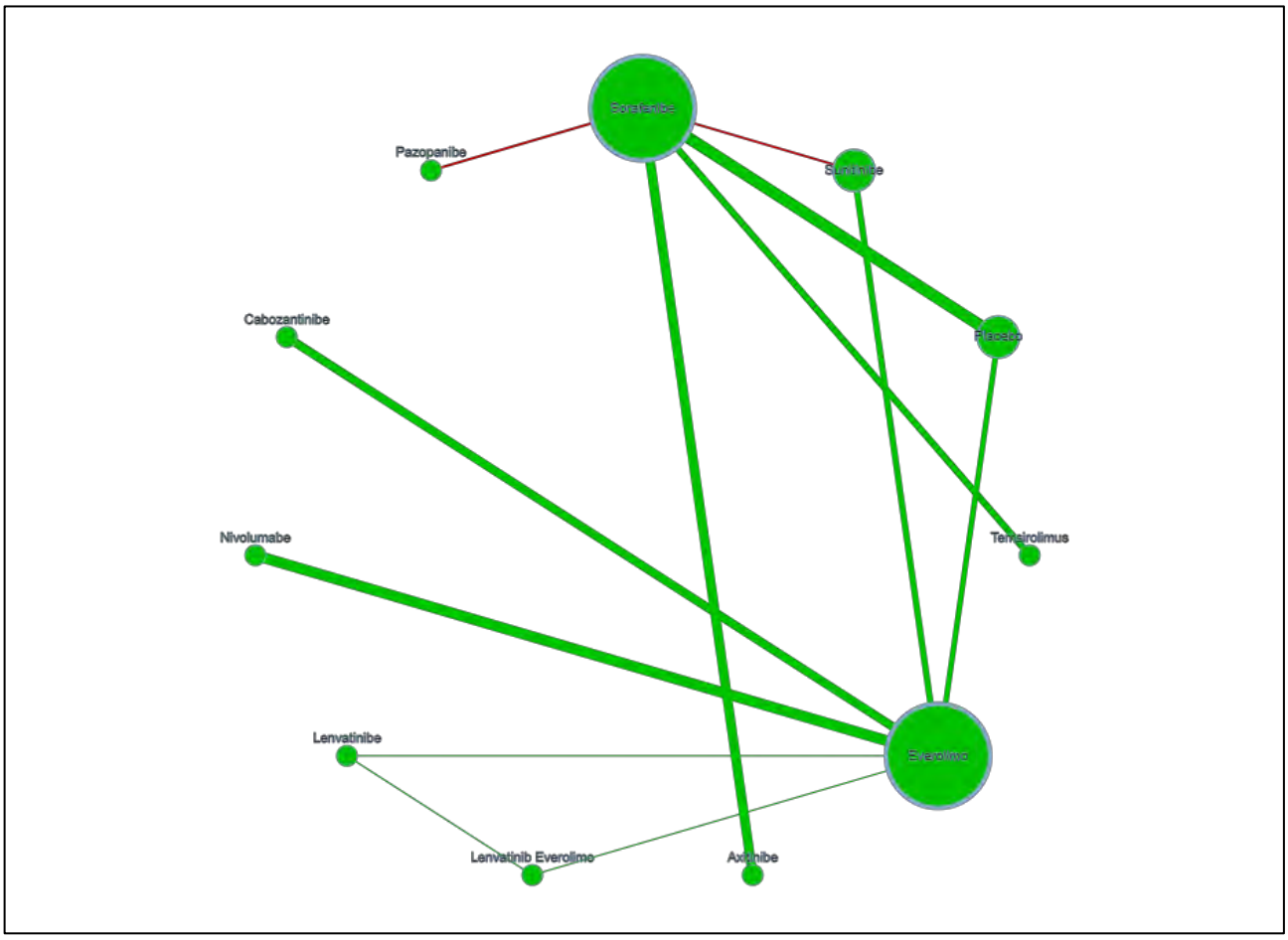
130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

MATERIAL SUPLEMENTAR *1* - *Quadro 84*.

Figura 11. Network plot da NMA para descontinuação devido a evento adverso.



Ao considerar a obtenção do desfecho de descontinuação devido a evento adverso sério, a NMA demonstrou que o axitinibe possui uma razão de chances menor de apresentar descontinuação devido a evento adverso sério quando comparado ao lenvatinibe associado ao everolimo.

Quadro 22. *League table* da NMA para descontinuação devido a adverso.

Axitinibe	0,024 0,000;2,042	0,024 0,000;1,360	0,013 0,000;1,260	**0,010** **0,000;0,951**	0,032 0,000;2,745	0,067 0,001;3,557	0,129 0,003;5,986	0,076 0,002;2,324	0,051 0,001;2,491	0,057 0,001;2,901
42,258 0,490;3646,051	Cabozantinibe	1,029 0,151;7,014	0,546 0,030;10,027	0,416 0,023;7,539	1,356 0,091;20,190	2,815 0,085;93,522	5,436 0,352;83,965	3,206 0,184;55,790	2,140 0,160;28,620	2,424 0,078;75,717
41,075 0,735;2295,257	0,972 0,143;6,627	Everolimo	0,531 0,060;4,731	0,404 0,046;3,542	1,318 0,197;8,812	2,736 0,146;51,275	5,284 0,751;37,196	3,116 0,376;25,847	2,080 0,364;11,897	2,357 0,135;41,001
77,370 0,794;7540,170	1,831 0,100;33,616	1,884 0,211;16,787	Lenvatinibe	0,761 0,094;6,165	2,482 0,137;44,993	5,154 0,133;199,677	9,953 0,531;186,662	5,870 0,280;123,088	3,917 0,239;64,264	4,439 0,122;162,098
101,657 **1,051;9831,040**	2,406 0,133;43,632	2,475 0,282;21,700	1,314 0,162;10,643	Lenvatinibe Everolimo	3,261 0,182;58,399	6,771 0,176;259,823	13,078 0,706;242,306	7,711 0,372;159,844	5,147 0,318;83,371	5,832 0,161;210,882
31,174 0,364;2667,775	0,738 0,050;10,988	0,759 0,113;5,076	0,403 0,022;7,305	0,307 0,017;5,491	Nivolumabe	2,077 0,063;68,272	4,010 0,263;61,111	2,365 0,138;40,630	1,578 0,120;20,818	1,789 0,058;55,268
15,013 0,281;801,672	0,355 0,011;11,805	0,365 0,020;6,850	0,194 0,005;7,518	0,148 0,004;5,667	0,482 0,015;15,835	Pazopanibe	1,931 0,133;27,991	1,139 0,150;8,654	0,760 0,048;11,929	0,861 0,053;14,052
7,773 0,167;361,695	0,184 0,012;2,841	0,189 0,027;1,332	0,100 0,005;1,884	0,076 0,004;1,417	0,249 0,016;3,800	0,518 0,036;7,504	Placebo	0,590 0,103;3,368	0,394 0,047;3,264	0,446 0,033;5,957
13,183 0,430;403,792	0,312 0,018;5,429	0,321 0,039;2,662	0,170 0,008;3,573	0,130 0,006;2,688	0,423 0,025;7,265	0,878 0,116;6,673	1,696 0,297;9,685	Sorafenibe	0,667 0,104;4,297	0,756 0,111;5,154
19,751 0,401;971,751	0,467 0,035;6,253	0,481 0,084;2,751	0,255 0,016;4,188	0,194 0,012;3,147	0,634 0,048;8,355	1,316 0,084;20,648	2,541 0,306;21,075	1,498 0,233;9,646	Sunitinibe	1,133 0,078;16,430
17,430 0,345;881,478	0,412 0,013;12,883	0,424 0,024;7,383	0,225 0,006;8,226	0,171 0,005;6,199	0,559 0,018;17,276	1,161 0,071;18,940	2,242 0,168;29,952	1,322 0,194;9,011	0,882 0,061;12,796	Tensirolimo

Razões de chance com valores inferiores a 1 favorecem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

6.9 CINeMA (CONFIDENCE IN NETWORK META-ANALYSIS)

Sobrevida livre de progressão

Oito estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e dois apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. Desta forma, o **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 34* **Erro! Fonte de referência não encontrada.** demonstra as contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede considerando o viés. Todos os estudos apresentaram classificação satisfatória no que tange a *indirectness* e o **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 35*demonstra as contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede.

A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 3,73, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou $\chi 2$ de 2,49 com 1 grau de liberdade ($p = 0,114$), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, devido as preocupações frente a heterogeneidade e incoerência do resultado dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 23.

Quadro 23. Avaliação geral da evidência – sobrevida livre de progressão.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Algumas preocupações	Baixo
Everolimo - Lenvatinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Algumas preocupações	Baixo
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Algumas preocupações	Baixo
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Algumas preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Lenvatinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Algumas preocupações	Baixo
Lenvatinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Algumas preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Algumas preocupações	Baixo
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Sobrevida global

Oito estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e dois apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. No **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 36* constam as contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede considerando o viés. Todos os estudos apresentaram classificação satisfatória no que tange a *indirectness* (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 37*).

A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou $\chi 2$ de 0,165 com 1 grau de liberdade (p= 0,685), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, frente à heterogeneidade do resultado dos estudos, conforme pode ser observado no **Erro! Fonte de referência não encontrada.**.

Quadro 24. Avaliação geral da evidência – sobrevida global.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Taxa de resposta clínica

Oito estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e dois apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 38* demonstra as contribuições de cada do estudo para a estimativa da rede considerando o viés. Todos os estudos apresentaram classificação satisfatória no que tange a *indirectness*, cujas contribuições à rede podem ser vistas no **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 39* .

A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou $\chi 2$ de 0,017 com 1 grau de liberdade ($p = 0,897$), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente à heterogeneidade e imprecisão do resultado dos estudos, conforme pode ser observado no **Erro! Fonte de referência não encontrada.**.

Quadro 25. Avaliação geral da evidência – taxa de resposta clínica.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Everolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Lenvatinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

N: quantidade de estudo com avaliação direta

Taxa de resposta completa

Oito estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e dois apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. Desta forma o **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 40* demonstra as contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede considerando o viés. Todos os estudos apresentaram classificação satisfatória no que tange a *indirectness* (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 41*).

A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a capacidade de efeito clínico confiável. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o efeito não em ambas as direções e foram classificados como maiores preocupações quando o resultado se estende a efeitos clinicamente importantes em ambas as direções (risco e proteção) A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou $\chi 2$ de 0.016 com 1 grau de liberdade (P = 0,900), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente à imprecisão do resultado dos estudos, conforme pode ser observado no Quadro 26.

Quadro 26. Avaliação geral da evidência – taxa de resposta completa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Cabozantinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Nivolumabe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Taxa de resposta parcial

Oito estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e dois apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. Desta forma, o **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 42* demonstra as contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede considerando o viés. Todos os estudos apresentaram classificação satisfatória no que tange ao *indirectness* (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 43*).

A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou $\chi 2$ de 0,001 com 1 grau de liberdade (P = 0,970), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente à heterogeneidade do resultado dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 27.

Quadro 27. Avaliação geral da evidência – taxa de resposta parcial.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Everolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

Taxa de resposta – doença estável

Oito estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e dois apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. No **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 44* constam as contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede considerando o viés. Todos os estudos apresentaram classificação satisfatória no que tange ao *indirectness* (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 45*).

A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou $\chi 2$ de 0.056 com 1 grau de liberdade (P: 0.813), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente à heterogeneidade e imprecisão do resultado dos estudos, conforme pode ser observado no **Erro! Fonte de referência não encontrada.**.

Quadro 28. Avaliação geral da evidência – taxa de resposta para doença estável.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Lenvatinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Taxa de resposta para doença progressiva

Oito estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e dois apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. Desta forma, o ***Erro! Fonte de referência não encontrada.*** Figura 46 demonstra as contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede considerando o viés. Todos os estudos apresentaram classificação satisfatória no que tange ao indirectness (***Erro! Fonte de referência não encontrada.*** -

Figura *47*).

A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou $\chi 2$ de 0,499 com 1 grau de liberdade (P = 0,480), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente à heterogeneidade e imprecisão do resultado dos estudos, conforme pode ser observado no Quadro 29.

Quadro 29. Avaliação geral da evidência – taxa de resposta para doença progressiva.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Lenvatinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Lenvatinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Lenvatinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Eventos adversos gerais

Oito estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e dois apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. Desta forma, o **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 48* demonstra as contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede considerando o viés. Todos os estudos apresentaram classificação satisfatória no que tange ao *indirectness* (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 49*).

A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 6,146, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou $\chi 2$ de 64.478 com 1 grau de liberdade (P = 0,000), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente à imprecisão e incoerência do resultado dos estudos, conforme pode ser observado no Quadro 30.

Quadro 30. Avaliação geral da evidência – evento adverso geral.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Lenvatinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Nivolumabe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Evento adverso grave

Oito estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e dois apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 50* demonstra as contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede considerando o viés. Quanto ao *indirectness*, todos os estudos apresentaram classificação satisfatória (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 51*).

A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,867, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou $\chi 2$ de 18,297 com 1 grau de liberdade (P = 0,000), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente à imprecisão e incoerência do resultado dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 31.

Quadro 31. Avaliação geral da evidência –evento adverso grave.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Lenvatinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Descontinuação devido a Evento Adverso

Oito estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e dois apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. Desta forma, o **Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 52* demonstra as contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede considerando o viés. Todos os estudos apresentaram classificação satisfatória no que tange ao *indirectness* (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** - *Figura 53*).

A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,889, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A incoerência demonstrou $\chi 2$ de 4,191 com 1 grau de liberdade (P= 0,041), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente à imprecisão e incoerência do resultado dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 32.

Quadro 32. Avaliação geral da evidência – descontinuação devido a evento adverso.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Cabozantinibe - Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Everolimo - Lenvatinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Everolimo - Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Moderado
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Axitinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Axitinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Cabozantinibe - Lenvatinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Lenvatinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Nivolumabe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Nivolumabe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Placebo - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

6.10 LIMITAÇÕES

Os estudos incluídos não compararam de forma direta todos os medicamentos e desfechos avaliados, desta forma foi realizada a NMA. A NMA visa a fornecer uma estimativa global da eficácia ou segurança de vários tratamentos que não foram antes diretamente comparados com a precisão adequada, assim como integra efeitos diretos e indiretos de todo o conjunto de evidências. Este tipo de método é preferível à meta-análise de pares convencional, uma vez que usa evidência indireta para justificar comparações entre todos os tratamentos, permitindo assim a estimativa de efeitos comparativos que não foram investigados com precisão em ensaios clínicos randomizados.

Além disso, a capacidade do NMA de avaliar quantitativamente as intervenções que não foram diretamente comparadas nos estudos auxilia no processo de desenvolvimento de diretrizes. Isso ocorre porque, na ausência de evidências comparativas, os grupos de desenvolvimento de diretrizes se apoiarão mais fortemente na opinião de especialistas. Além disso, a análise coletiva de evidências diretas e indiretas fortalece a base de evidências. Embora a NMA seja uma ferramenta poderosa para pesquisa de eficácia comparativa, é mais complexo do que a meta-análise de pares. O pressuposto de transitividade é rigoroso, o que é essencial considerar ao longo de todo o processo de NMA. A meta-análise de rede permite comparações indiretas, incorporando mais dados na análise, abordando assim o quadro geral, enquanto uma única meta-análise de pares oferece uma imagem fragmentada.

Os estudos incluídos na NMA apresentaram como principal limitação o viés de seleção do resultado reportado e mensuração do desfecho, no entanto o risco de viés geral é baixo. A avaliação geral da evidência foi de muito baixa a moderada, principalmente devido à heterogeneidade, incoerência e imprecisão das comparações realizada na rede.

Há estudos únicos que são responsáveis pela evidência direta, no entanto ao menos 2 estudos foram responsáveis pelas evidências indiretas, demonstrando que há uma predominância de comparações diretas que suportam as análises indiretas. No entanto, ao avaliar a magnitude da inconsistência entre a evidência direta e indireta por estudo e grupo de comparação, verificou-se baixa inconsistência (materiais suplementares 4 a 43).

Nesse sentindo, resultados da NMA devem ser interpretados no contexto da rede específica, ou seja, devem considerar apenas da população de pacientes com CCR metastático pós terapia antiangiogênica e para os tratamentos avaliados nesta análise. Desta forma, não devem ser realizadas extrapolações para outras populações ou comparações com outros tratamentos.

7. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

7.1 DESENHO DO ESTUDO

Consiste em um estudo econômico completo, realizado a partir de dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática realizada neste relatório, para avaliar a custo-efetividade de tratamentos medicamentosos de segunda linha para pacientes com CCR. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist CHEERS *Task Force Report*[115] (Quadro 33).

Quadro 33. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com CCR metastático pós terapia antiangiogênica.
Localização	Brasil.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde.
Comparadores	Axitinibe. Cabozantinibe. Everolimo. Lenvatinibe associado ao everolimo. Nivolumabe. Pazopanibe. Sorafenibe. Sunitinibe. Tensirolimo.
Horizonte temporal	Sobrevida da população - *lifetime*.
Taxa de desconto	5% ao ano
Medidas de efetividade	Sobrevida global (SG) Anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs)
Estimativa de custos	Medicamentos. Acompanhamento médico. Exames de diagnóstico por imagem. Exames laboratoriais.
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Análise de Sobrevida Particionada (PartSA)
Análise de sensibilidade	Diagrama de tornado (*Deterministic Safety Analysis - DSA*) Monte Carlo (*Probabilistic Safety Assessment – PSA*)

Premissas	Os pacientes foram submetidos a tratamento um medicamentoso prévio no contexto metastático. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas. Não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos. Não foi considerada a ocorrência de eventos adversos.

7.1.1 População

A população deste modelo econômico foi baseada na revisão sistemática deste relatório, ou seja, composta por pacientes com CCR metastáticos pós-terapia antiangiogênica. Desta forma, as características demográficas da linha de base dos pacientes simulados na coorte são: idade média de aproximadamente 60 anos, e predominantemente do sexo masculino (75,6%).

7.1.2 Intervenção e comparadores

Os tratamentos avaliados serão axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo. A descrição detalhada dos tratamentos em investigação (nivolumabe e cabozantinibe) consta na ficha técnica da tecnologia.

7.1.3 Desfechos - medidas de efetividade

O desfecho intermediário foi definido pela sobrevida livre de progressão e o desfecho final foi definido pela sobrevida global. A escolha destes desfechos se justifica uma vez que a sobrevida geral permanece o padrão ouro para a demonstração de benefício clínico, ou seja, uma melhora na sobrevida global é um benefício clínico direto para os pacientes. [116, 117] Adicionalmente, a análise da sobrevida global requer um número maior de pacientes e um acompanhamento mais longo do que outros desfechos finais.[116] Não foi utilizado como desfecho a ocorrência de eventos adversos, uma vez que não foi verificado diferença significativa na ocorrência por meio do NMA.

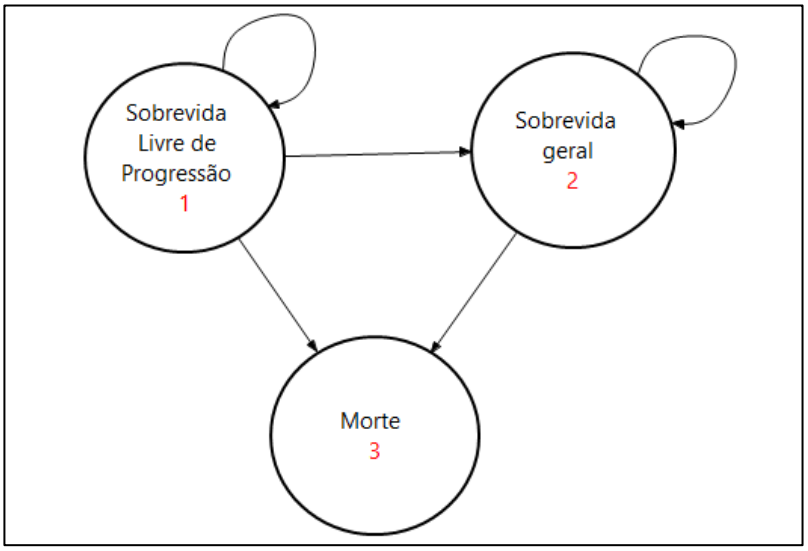
Adicionalmente, foi utilizado como desfecho os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o qual é rotineiramente usado como uma medida resumida do resultado de saúde para avaliação econômica, que incorpora o impacto na quantidade e na qualidade de vida.[118]

7.1.4 Modelo escolhido

As razões de custo-efetividade de cada comparação foram obtidas por meio de modelo de Análise de Sobrevida Particionada (PartSA). Um modelo de simulação de coorte é usado para estimar os resultados de saúde e custos para cada regime na população de pacientes especificada. O diagrama de transição do modelo de simulação de coorte é mostrado na Figura 12. Neste modelo existem três estados de saúde mutuamente exclusivos:

- Estado livre de progressão (LP) é o estado de saúde inicial e definido como o tempo desde o início do uso do regime até a progressão da doença ou morte (o que ocorrer primeiro);
- Estado de doença progressiva (DP), que abrange o tempo após a progressão da doença; e
- Morte.

Figura 12. Diagrama de transição.



A progressão foi definida por meio do critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST). A duração do ciclo do modelo é de um mês. Os pacientes em cada coorte simulada começam no estado livre de progressão e ao final de cada ciclo, o paciente livre de progressão pode permanecer livre de progressão, passar para o estado de doença progressiva ou morrer. Pacientes no estado de doença progressiva podem permanecer em doença progressiva ou morrer no final de cada ciclo. Pacientes no estado doenças progressivas não podem voltar ao estado livre de progressão.

Neste modelo de PartSA, o tempo de sobrevida global (OS) em sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida pós-progressão é dividido. A abordagem é muito semelhante a um modelo de Markov, em que os resultados (custos, anos

de vida e anos de vida ajustados pela qualidade) são avaliados para cada estado de saúde.[119] No entanto, ao contrário de um modelo de Markov, no qual as probabilidades de transição entre quaisquer dois estados de saúde são necessárias, os modelos de sobrevivência particionada usam diretamente os dados sobre as proporções de pacientes em cada estado de saúde em cada momento.[119]

A proporção de pacientes em cada estado de saúde é calculada em cada momento da seguinte forma:

• Estado livre de progressão: proporção de pacientes com sobrevida livre de progressão, calculada a partir da curva de sobrevida livre de progressão;

• Doença progressiva: (proporção de pacientes que estão vivos, calculada a partir da curva de sobrevida global) - (proporção de pacientes com sobrevida livre de progressão, calculada a partir da curva de sobrevida livre de progressão)

• Morte: 1 - (proporção de pacientes vivos, calculada a partir da curva de sobrevida global).

7.1.5 Horizonte temporal

Será considerado como horizonte a sobrevida geral da população (*lifetime*).

7.1.6 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para os custos e efetividade.

7.1.7 Efeitos

Serão utilizadas como efeitos de transição sobrevida livre de progressão e sobrevida global, as quais foram obtidas por meio do resultado da NMA. Foi utilizado como parâmetro de comparação de todos os tratamentos o placebo e após foi convertida a taxa mensal de cada um dos medicamentos para os desfechos avaliados, conforme demonstra o Quadro 34.

Quadro 34. Variáveis de transição.

Variável	Taxa mensal			Distribuição
	Média	Mínimo	Máximo	
Sobrevida livre de progressão				
Axitinibe	0,032	0,042	0,063	Log Normal
Cabozantinibe	0,057	0,102	0,515	Log Normal
Everolimo	0,046	0,071	0,160	Log Normal
Lenvatinibe associado ao everolimo	0,072	0,114	0,270	Log Normal
Nivolumabe	0,050	0,087	0,327	Log Normal
Pazopanibe	0,062	0,119	1,000	Log Normal
Sorafenibe	0,067	0,139	1,000	Log Normal
Sunitinibe	0,089	0,166	1,000	Log Normal
Tensirolimo	0,066	0,116	0,506	Log Normal
Sobrevida global				
Axitinibe	0,029	0,053	0,037	Log Normal
Cabozantinibe	0,026	0,043	0,032	Log Normal
Everolimo	0,032	0,048	0,039	Log Normal
Lenvatinibe associado ao everolimo	0,027	0,050	0,035	Log Normal
Nivolumabe	0,030	0,056	0,039	Log Normal
Pazopanibe	0,031	0,061	0,041	Log Normal
Sorafenibe	0,035	0,056	0,044	Log Normal
Sunitinibe	0,031	0,053	0,039	Log Normal
Tensirolimo	0,032	0,063	0,042	Log Normal

No modelo apresentado as taxas mensais fazem parte do cálculo da distribuição de Weibull, a curva foi obtida por meio da sobrevida livre de progressão e sobrevida global, assim como foi considerado o valor de 1 para a forma da curva (variando de 0,9 a 1,1).

Devido à ausência dos valores individuais de qualidade de vida por período dos medicamentos, o valor da *utility* foi baseado em um estudo que avaliou qualidade de vida de pacientes com CCR metastático em pacientes tratados com sunitinibe ou interferon. [120] O referido estudo demonstrou que pacientes com CCR metastático em tratamento de primeira linha possuem o indicador de *utility* de 0,76, sendo que a progressão do tratamento diminui o valor das utilidades em 0,1252, embora a administração do tratamento de segunda linha traga um impacto positivo de 0,005. Já progressão

da doença para além da segunda linha de tratamento diminui a utilidade em 0,075 e é equivalente à utilidade para cuidados paliativos.[121] Desta forma, foram adotados os o *utility* de 0,6398 para sobrevida livre de progressão e de 0,5648 para doença progressiva.

7.1.8 Perspectiva

Sistema Único de Saúde (SUS).

7.1.9 Limiar de disposição a pagar

Não foi utilizado limiar de disposição a pagar, uma vez que não há definição oficial pelo Ministério da Saúde. Durante a análise de sensibilidade probabilística serão apresentados diferentes limiares de disposição visando a apresentação cenários possíveis, os quais não serão considerados para as conclusões deste relatório.

7.1.10 Custos[3]

Os custos foram classificados em diretos e todos os valores demonstrados neste relatório estão em real. O custo direto relacionado as consultas, exames de imagem e laboratoriais apresentaram como referência os valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP). Por sua vez, os custos dos medicamentos tiveram como referência os valores disponíveis no Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras públicas administrativas, no período entre 13/11/2019 e 13/05/2021, na qual foi considerado o menor custo dos tratamentos.

O custo dos medicamentos levou em consideração a dose recomendada de administração e frequência de uso, assim como considerou a forma de apresentação disponíveis para compra conforme o registro do BPS. Desta forma, o Quadro 35 apresenta os custos médios, mínimos e máximo por período de administração.

[3] No cenário base foi utilizado o menor custo dos tratamentos, de forma que na análise de sensibilidade foi considerada a variação do custo mínimo ao custo máximo.

Quadro 35. Custo dos medicamentos.

Medicamento	Dose	Frequência	Apresentação	Preço unitário		
				Mínimo	Máximo	Código BPS
Axitinibe	5 mg	duas vezes ao dia	5 mg	56,30	301,00	BR0439259
Cabozantinibe	60 mg	uma vez ao dia	60 mg	899,57	1.190,22	BR0464682
Everolimo	10 mg	uma vez ao dia	10 mg	17,00	357,20	BR0393139
	5 mg	Uma vez ao dia	5 mg	88,48	227,88	BR0393138
Lenvatinibe	18 mg	uma vez ao dia	10 mg	218,85	279,82	BR0448276
			4 mg	88,83	116,00	BR0448275
Nivolumabe*	3 mg/kg	a cada duas semanas	4 ml (10 mg/ml)	2.648,07	8.408,43	BR0436778
			10 ml (10 mg/ml)	3.460,76	8.791,59	BR0436778
Pazopanibe	800 mg	uma vez ao dia	400 mg	111,71	145,82	BR0399996
Sorafenibe	400 mg	duas vezes ao dia	200 mg	76,01	127,10	BR0330335
Sunitinibe	50 mg	uma vez ao dia	50 mg	434,37	924,81	BR0344564
Tensirolimo	25 mg	uma vez por semana	25mg/ml	3.137,01	3.354,07	BR0390643

*estimava de dose para paciente com 60 kg.

O exame de imagem neste modelo para acompanhamento da evolução do CCR metastático foi a Tomografia Computadorizada (TC). Considerou-se como referência a TC de pelve/bacia/abdome inferior associada à TC tórax por ser o sítio inicial de desenvolvimento da patologia e pelo principal sítio de metástase ser o pulmão (custo médio). No entanto, o uso foi variado da utilização da TC de pelve/bacia/abdome inferior associada à TC de crânio (custo mínimo) e TC de pelve/bacia/abdome inferior associada à TC de tórax, TC de crânio e cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (custo máximo).

Considerou-se que exames laboratoriais seriam realizados para avaliar a função renal (dosagem de creatinina, clearance de creatinina, dosagem de ureia, clearance de ureia, dosagem de microalbumina na urina, análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina, pesquisa de cistina na urina, dosagem de proteínas na urina); e função hepática (dosagem de transaminase glutamico-oxalacética, dosagem de transaminase glutamico-pirúvica, dosagem de bilirrubina total e frações, dosagem de desidrogenase láctica, dosagem de gama-glutamil-transferase e dosagem de 5-nucleotidase). Exames complementares também seriam realizados para avaliação diagnóstica (dosagem de cálcio, hemograma completo, dosagem de sódio, dosagem de fósforo, dosagem de amilase e determinação de tempo e atividade da protrombina).[4]

Quadro 36. Custos de acompanhamento.

Variável	Frequência	Custo unitário (R$)	Código SIGTAP
Acompanhamento pré-progressão			
Consulta médica em atenção especializada	Mensal	10,00	03.01.01.007-2
Tomografia*			
TC de pelve/bacia/abdômen inferior	A cada 2 meses	136,41	02.06.03.003-7
TC de tórax	A cada 2 meses	136,41	02.06.02.003-1
Cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (corpo inteiro)	A cada 2 meses	190,99	02.08.05.003-5
Tomografia computadorizada do crânio	A cada 2 meses	97,44	02.06.01.007-9

[4] O racional dos exames e sua respectiva frequência foi adaptada da Portaria Nº 1.440, de 16 dezembro de 2014, assim como foram incluídos exames para acompanhar a função renal e hepática devido a potenciais eventos adversos dos tratamentos avaliados considerando a opinião de especialistas.

Variável	Frequência	Custo unitário (R$)	Código SIGTAP
Teste de função renal			
Dosagem de creatinina	Mensal	1,85	02.02.01.031-7
Clearance de creatinina	Mensal	3,51	02.02.05.002-5
Dosagem de ureia	Mensal	1,85	02.02.01.069-4
Clearance de ureia	Mensal	3,51	02.02.05.004-1
Dosagem de microalbumina na urina	Mensal	8,12	02.02.05.009-2
Análise de caracteres fisicos, elementos e sedimento da urina	Mensal	3,70	02.02.05.001-7
Pesquisa de cistina na urina	Mensal	2,04	02.02.05.019-0
Dosagem de proteinas (urina de 24 horas)	Mensal	2,04	02.02.05.011-4
Teste função hepática			
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	Mensal	2,01	02.02.01.064-3
Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP)	Mensal	2,01	02.02.01.065-1
Dosagem de bilirrubina total e fracoes	Mensal	2,01	02.02.01.020-1
Dosagem de desidrogenase latica	Mensal	3,68	02.02.01.036-8
Dosagem de gama-glutamil-transferase (Gama GT)	Mensal	3,51	02.02.01.046-5
Dosagem de 5-nucleotidase	Mensal	3,51	02.02.01.009-0
Exames complementares			
Dosagem de cálcio	Mensal	1,85	02.02.01.021-0
Hemograma completo	Mensal	4,11	02.02.02.038-0
Dosagem de sódio	Mensal	1,85	02.02.01.063-5
Dosagem de fosforo	Mensal	1,85	02.02.01.043-0
Dosagem de amilase	Mensal	2,25	02.02.01.018-0
Determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)	Mensal	2,73	02.02.02.014-2
Acompanhamento pós-progressão			
Consulta médica em atenção especializada	Mensal	10,00	03.01.01.007-2
Atendimento de paciente em cuidados paliativos	Mensal	0,00	03.01.14.001-4
Tomografia*			
TC de pelve/bacia/abdômen inferior	A cada 2 meses	136,41	02.06.03.003-7
TC de tórax	A cada 2 meses	136,41	02.06.02.003-1
Cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (corpo inteiro)	A cada 2 meses	190,99	02.08.05.003-5

Variável	Frequência	Custo unitário (R$)	Código SIGTAP
Tomografia computadorizada do crânio	A cada 2 meses	97,44	02.06.01.007-9
Teste de função renal			
Dosagem de creatinina	Mensal	1,85	02.02.01.031-7
Clearance de creatinina	Mensal	3,51	02.02.05.002-5
Dosagem de ureia	Mensal	1,85	02.02.01.069-4
Clearance de ureia	Mensal	3,51	02.02.05.004-1
Dosagem de microalbumina na urina	Mensal	8,12	02.02.05.009-2
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	Mensal	3,70	02.02.05.001-7
Pesquisa de cistina na urina	Mensal	2,04	02.02.05.019-0
Dosagem de proteínas (urina de 24 horas)	Mensal	2,04	02.02.05.011-4
Teste função hepática			
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	Mensal	2,01	02.02.01.064-3
Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP)	Mensal	2,01	02.02.01.065-1
Dosagem de bilirrubina total e frações	Mensal	2,01	02.02.01.020-1
Dosagem de desidrogenase latica	Mensal	3,68	02.02.01.036-8
Dosagem de gama-glutamil-transferase (Gama GT)	Mensal	3,51	02.02.01.046-5
Dosagem de 5-nucleotidase	Mensal	3,51	02.02.01.009-0
Exames complementares			
Dosagem de cálcio	Mensal	1,85	02.02.01.021-0
Hemograma completo	Mensal	4,11	02.02.02.038-0
Dosagem de sódio	Mensal	1,85	02.02.01.063-5
Dosagem de fosforo	Mensal	1,85	02.02.01.043-0
Dosagem de amilase	Mensal	2,25	02.02.01.018-0
Determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)	Mensal	2,73	02.02.02.014-2

Desta forma, o custo direto foi dividido em terapia medicamentosa, custo adicional pré-progressão e custo pós progressão. O custo adicional pré-progressão e pós-progressão apresenta valores distintos para os meses em que há necessidade de realização de tomografia computadorizada. A distribuição do custo dos medicamentos foi uniforme, considerando os valores disponíveis no período avaliado, e do acompanhamento pré ou pós progressão foi uniforme, uma

vez que o valor é baseado no SIGTAP e não possui alterações de valores e somente da sua frequência. No cenário base foram considerados os custos mínimos.

Quadro 37. Custos do modelo agrupados conforme fase de progressão.

Item de custo	Valor mensal		Distribuição
	Mínimo	Máximo	
Medicamento*			
Axitinibe	3.378,00	18.060,00	Uniforme
Cabozantinibe	26.987,10	35.706,60	Uniforme
Everolimo	510,00	10.716,00	Uniforme
Lenvatinibe associado ao everolimo	14.549,70	22.191,00	Uniforme
Nivolumabe	12.217,66	34.400,04	Uniforme
Pazopanibe	6.702,60	8.749,20	Uniforme
Sorafenibe	9.121,20	15.252,00	Uniforme
Sunitinibe	13.031,10	27.744,30	Uniforme
Tensirolimo	12.548,04	13.416,28	Uniforme
Acompanhamento pré-progressão (com TC)	297,95	625,35	Uniforme
Acompanhamento pré-progressão (sem TC)	64,10	64,10	Não aplicada
Acompanhamento pós-progressão (com TC)	297,95	625,35	Uniforme
Acompanhamento pós-progressão (sem TC)	64,10	64,10	Não aplicada

* O custo dos medicamentos faz parte apenas da fase de acompanhamento pré-progressão.

7.1.11 Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade devem variar sistematicamente o valor de uma variável para avaliar seu impacto nos resultados importantes da análise, como também devem incluir os dados relacionados aos dados clínicos para avaliar o impacto em conjunto com os custos.[122, 123]

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuam algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos).[122, 123] Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados será confirmado o vigor do resultado original, entretanto ao haver alterações significantes deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais.[122, 123]

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado (DSA), o qual demonstra o impacto que a variação em cada parâmetro tem no resultado do estudo. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele.[123] Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

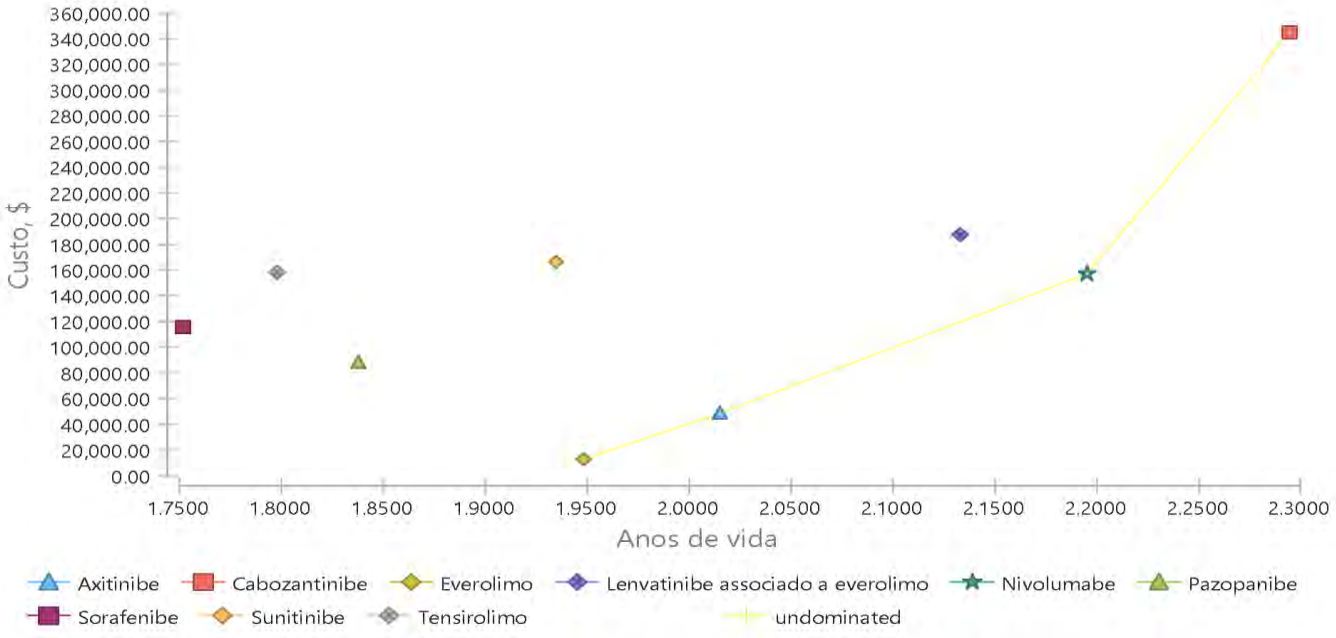
A análise de sensibilidade probabilística Método de Monte Carlo (PSA) foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Nós executamos nosso modelo 10.000 vezes para estimar os custos médios e eficácia, desta forma as distribuições são atribuídas a cada um dos parâmetros do modelo refletindo a evidência disponível para informar as estimativas.[123] Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

7.2 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – RESULTADOS

7.2.1 Resultado da análise de custo-efetividade - desfecho para anos de vida ganhos

A análise demonstrou que o sorafenibe apresenta a menor efetividade, o everolimo o menor custo e o cabozantinibe maior custo e maior efetividade. A Figura 13 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade (anos de vida).

Figura 13. Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos.



O uso do axitinibe apresenta uma Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R$ 531.643,43 por ano de vida ganho, o nivolumabe apresenta uma Razão custo-efetividade incremental de R$ 603.972,32 por ano de vida ganho, por sua vez o Cabozantinibe apresenta uma Razão custo-efetividade incremental de R$ 1.881.767,71 por ano de vida ganho quando comparados ao Everolimo. O Quadro 38 demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e o resultado de todos os tratamentos avaliados.

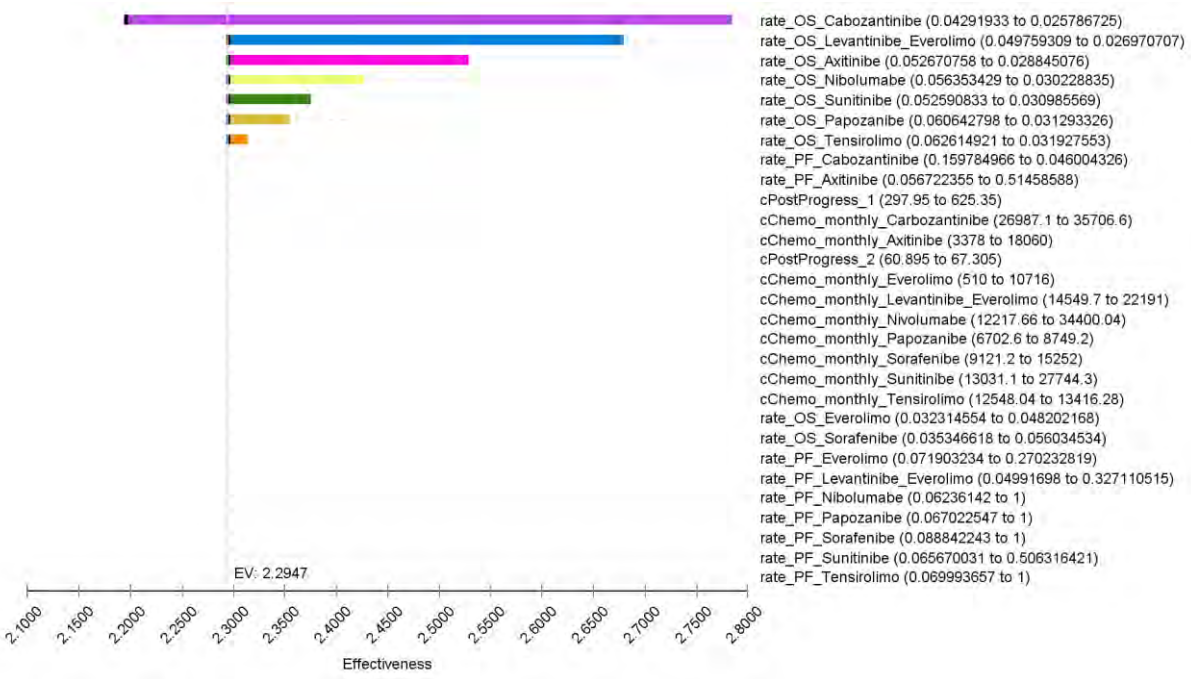
Quadro 38. Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Everolimo	13.016,46	-	1,95	-	-	6.680,46	Não dominado
Axitinibe	48.404,91	35.388,45	2,02	0,07	531.643,43	24.022,27	Não dominado
Pazopanibe	87.980,79	39.575,88	1,84	-0,18	-223.186,60	47.876,01	Dominado
Sorafenibe	115.851,62	67.446,71	1,75	-0,26	-256.143,14	66.137,23	Dominado
Nivolumabe	157.183,43	108.778,52	2,20	0,18	603.972,32	71.606,27	Não dominado
Tensirolimo	157.905,00	721,57	1,80	-0,40	-1.816,07	87.833,08	Dominado
Sunitinibe	166.388,99	9.205,56	1,93	-0,26	-35.333,12	86.008,21	Dominado
Lenvatinibe associado a everolimo	187.533,84	30.350,41	2,13	-0,06	-489.732,78	87.914,72	Dominado
Cabozantinibe	344.561,13	187.377,71	2,29	0,10	1.881.767,71	150.156,35	Não dominado

A análise do diagrama de tornado para efetividade demonstrou que a taxa de sobrevida global do cabozantinibe, do levantinibe associado ao everolimo, do axitinibe, do nivolumabe, do sunitinibe, do papozanibe e do tensirolimo foram as varíaveis que mais impactaram no modelo (

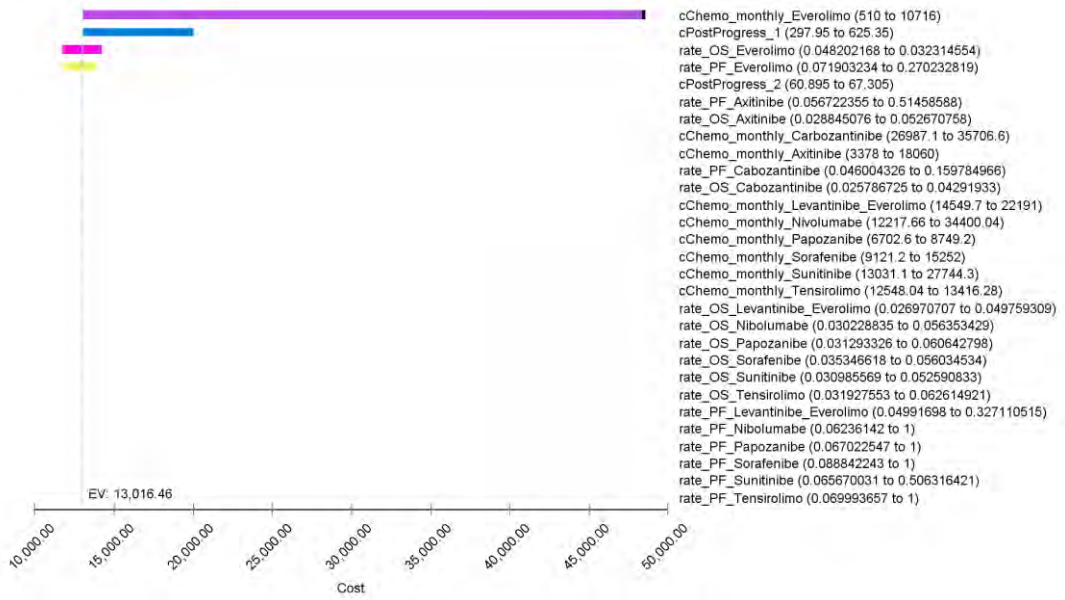
Figura 14).

Figura 14. Diagrama de tornado para efetividade – anos de vida ganhos.



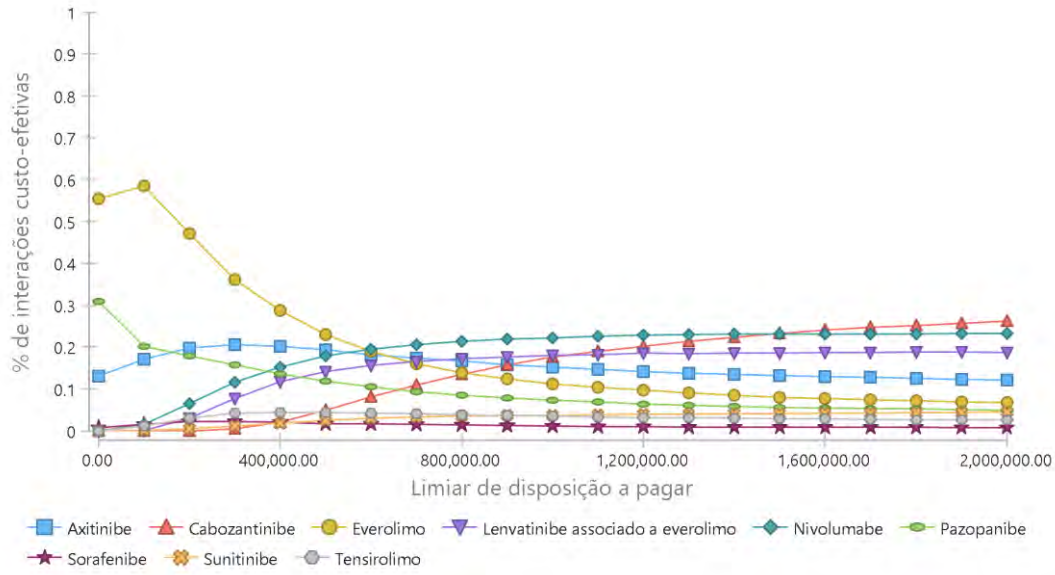
A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que o custo mensal do everolimo, custo do tratamento mensal em pacientes com progressão da doença, taxa de sobrevida livre e sobrevida global de progressão do everolimo foram as variáveis que mais impactaram no modelo (Figura 23).

Figura 15. Diagrama de tornado para custo – anos de vida ganhos.



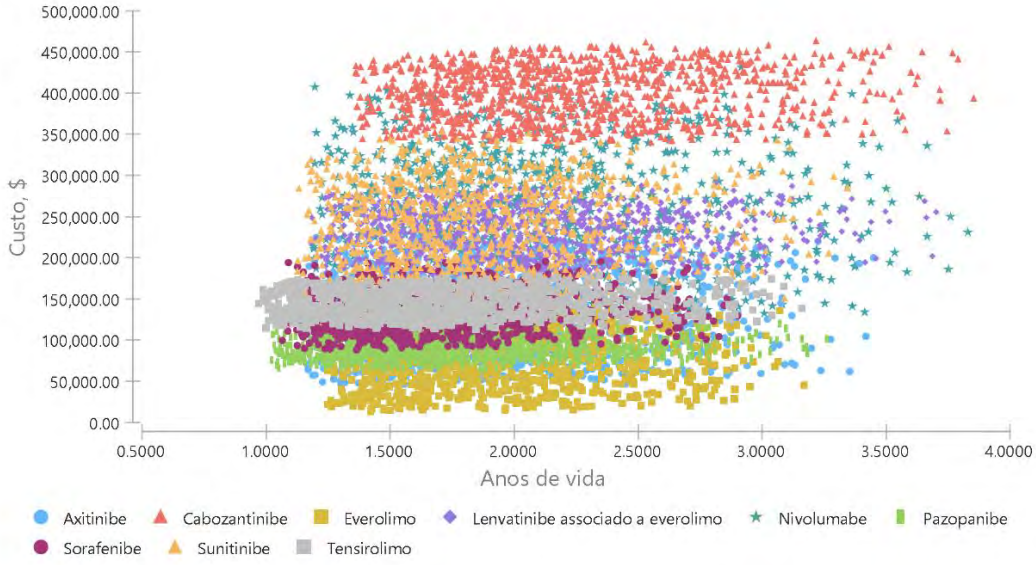
A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 10.000 alterações aleatórias das variáveis e demonstrou que o everolimo foi a melhor terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar até R$ 600.000. Considerando o limiar de R$ 600.000 a R$ 1.400.000, o nivolumabe foi a melhor terapia de escolha. Já no limiar acima de R$ 1.400.000, o cabozantinibe seria a melhor terapia de escolha (Figura 16).

Figura 16. Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – anos de vida ganhos.



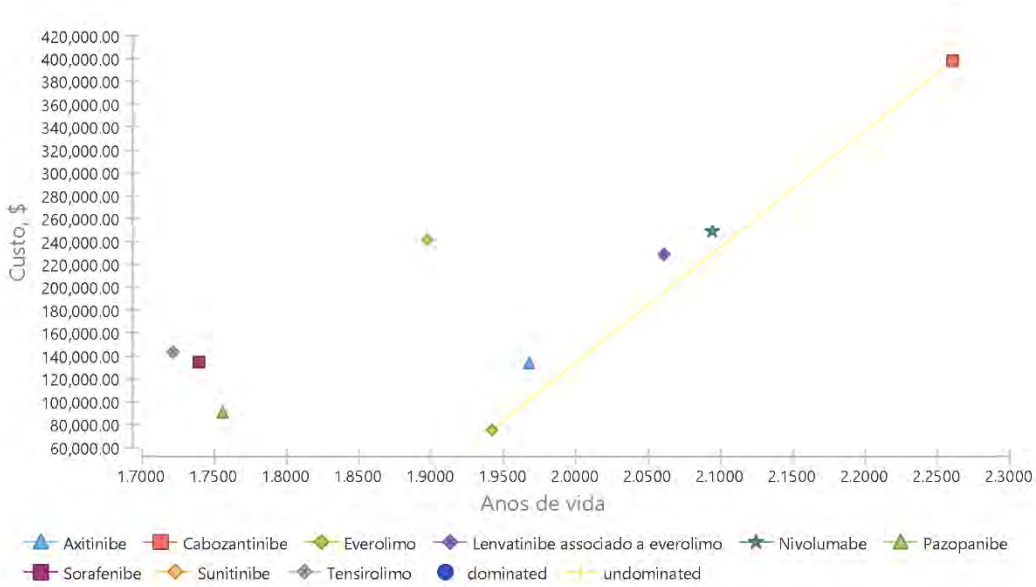
As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na Figura 17, a qual apresenta cada uma das 10.000 análises de sensibilidade realizadas no modelo de Monte Carlo.

Figura 17. Scartterplot de custo-efetividade – anos de vida ganhos.



A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que os tratamentos baseados no everolimo e cabozantinibe são custo-efetivos quando comparados aos demais tratamentos. A Figura 27 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade (anos de vida).

Figura 18. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – anos de vida ganhos.



Considerando os tratamentos não dominados, após a análise de sensibilidade determinística e considerando o everolimo como tratamento comparador, o Cabozantinibe uma RCEI adicional de R$ 1.015.435,36. O Quadro 39

demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados.

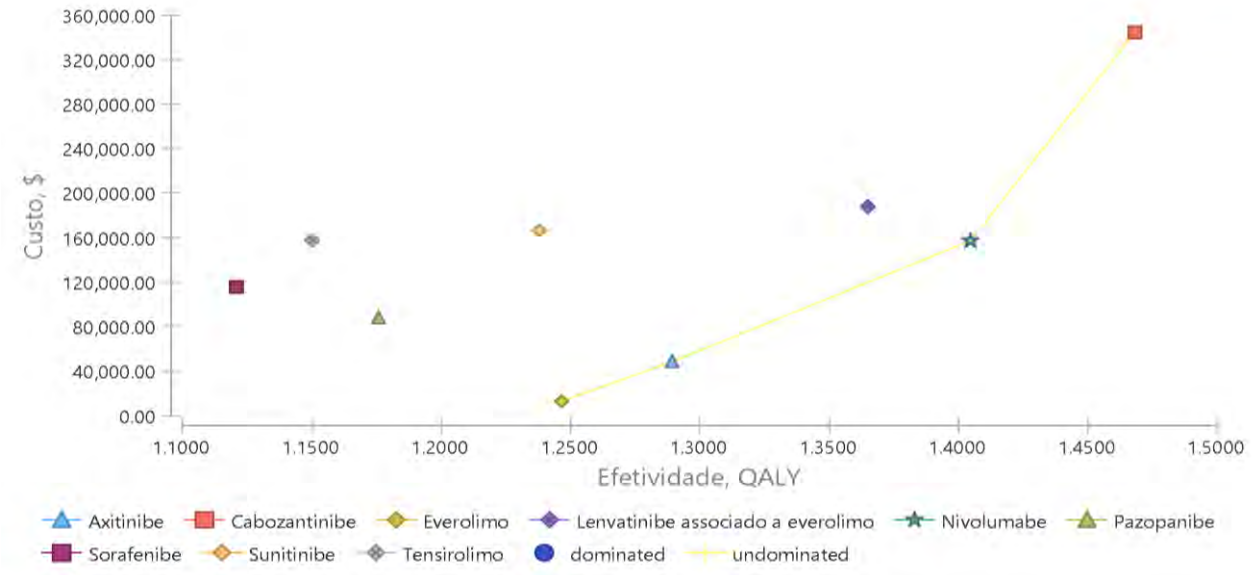
Quadro 39. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – anos de vida ganhos.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Everolimo	75.069,43		1,94			38.656,47	Não dominado
Pazopanibe	90.006,05	14.936,62	1,76	-0,19	-80.194,07	51.264,84	Dominado
Axitinibe	133.359,44	58.290,00	1,97	0,03	2.299.602,33	67.787,67	Dominado (estendido)
Sorafenibe	134.574,73	59.505,29	1,74	-0,20	-293.833,14	77.366,28	Dominado
Tensirolimo	143.142,04	68.072,61	1,72	-0,22	-308.344,53	83.164,33	Dominado
Lenvatinibe associado a everolimo	228.653,37	153.583,94	2,06	0,12	1.296.130,36	110.972,14	Dominado (estendido)
Sunitinibe	241.948,25	166.878,82	1,90	-0,04	-3.717.577,00	127.537,59	Dominado
Nivolumabe	249.107,71	174.038,27	2,09	0,15	1.144.703,08	118.962,55	Dominado (estendido)
Cabozantinibe	398.218,01	323.148,57	2,26	0,32	1.015.435,36	176.187,09	Não dominado

7.2.2 Resultado da análise de custo-efetividade - Desfecho anos de vida ajustado pela qualidade (QALY)

A análise demonstrou que o sorafenibe apresenta a menor efetividade, o everolimo o menor custo e o cabozantinibe maior custo e maior efetividade. A Figura 19 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade (anos de vida ajustados pela qualidade).

Figura 19. Análise de custo-efetividade – anos de vida ajustado pela qualidade.



O uso do axitinibe apresenta uma RCEI de R$ 830.952,54 por ano de vida ajustado pela qualidade, o nivolumabe apresenta uma RCEI de R$ 913.459,18 e o cabozantinibe apresenta uma RCEI de R$ 1.496.630,57 por QALY ganho comparado ao everolimo. O Quadro 40Quadro *38.* Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos. demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e o resultado de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 40. Análise de custo-efetividade – anos de vida ajustados pela qualidade.

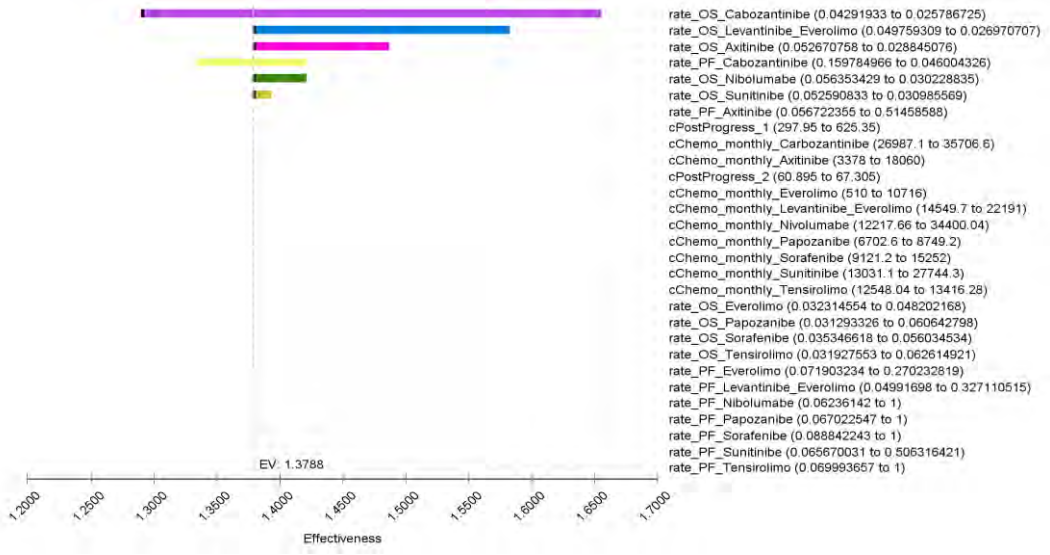
Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Everolimo	13.016,46		1,25			10.441,48	Não dominado
Axitinibe	48.404,91	35.388,45	1,29	0,04	830.952,54	37.546,52	Não dominado
Pazopanibe	87.980,79	74.964,33	1,18	-0,07	-1.057.880,51	74.829,65	Dominado
Sorafenibe	115.851,62	102.835,16	1,12	-0,13	-816.916,67	103.371,72	Dominado
Nivolumabe	157.183,43	144.166,97	1,40	0,16	913.495,18	111.919,77	Não dominado
Tensirolimo	157.905,00	144.888,53	1,15	-0,10	-1.503.187,98	137.282,08	Dominado
Sunitinibe	166.388,99	153.372,52	1,24	-0,01	-17.287.352,56	134.429,84	Dominado
Lenvatinibe associado a everolimo	187.533,84	174.517,38	1,36	0,12	1.476.852,11	137.409,69	Dominado

Cabozantinibe	344.561,13	331.544,67	1,47	0,22	1.496.630,57	234.692,64	Não dominado

A análise do diagrama de tornado para efetividade demonstrou que a taxa de sobrevida global do cabozantinibe, do lenvatinibe associado ao everolimo, do axitinibe, do nivolumabe, do sunitinibe, do pazopanibe e do tensirolimo e a taxa de sobrevida livre de progressão do cabozantinibe foram as variáveis que mais impactaram no modelo (Figura 20

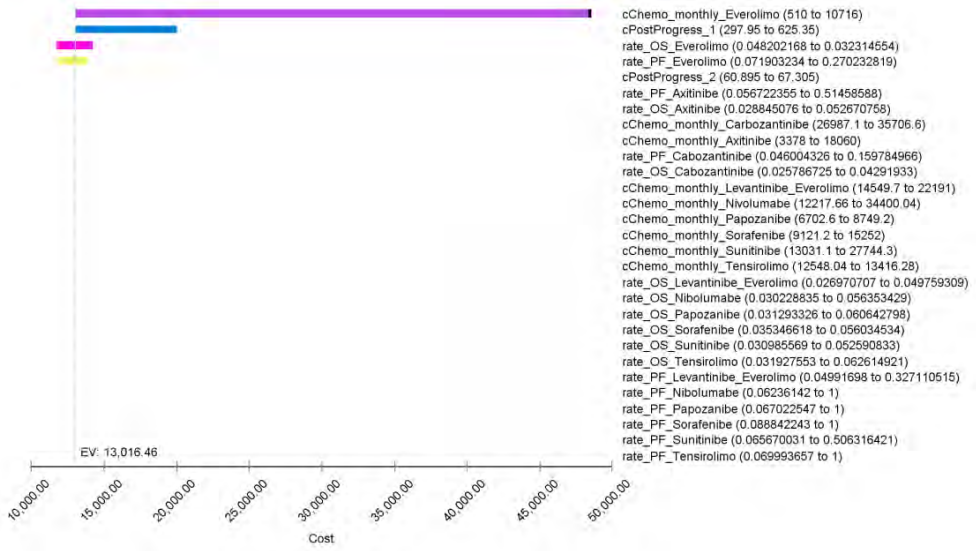
Figura 14).

Figura 20. Diagrama de tornado para efetividade – anos de vida ajustados pela qualidade.



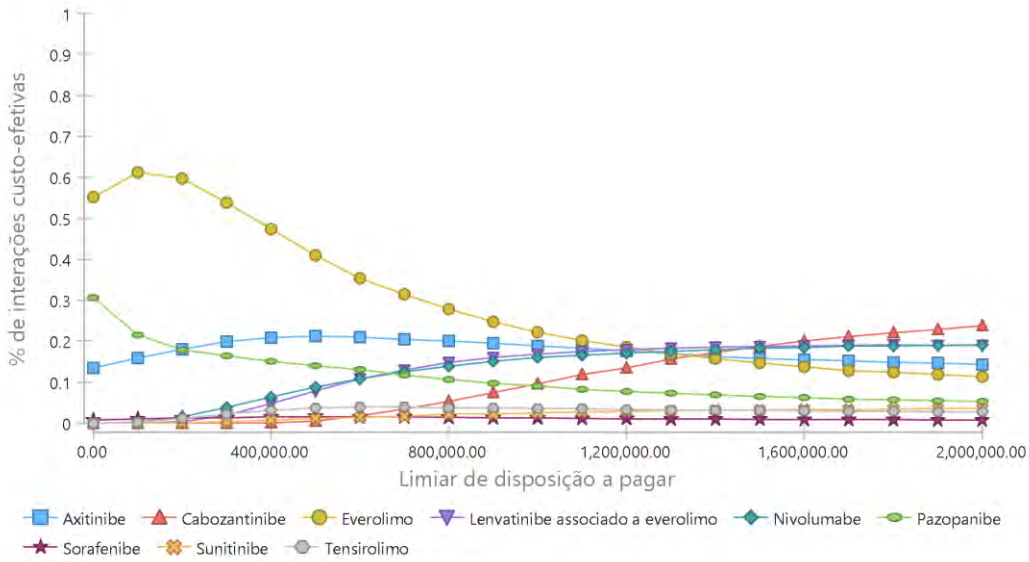
A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que o custo mensal do everolimo, custo de acompanhamento mensal (com TC) pós progressão, taxa de sobrevida livre de progressão e global do Everolimo foram as variáveis que mais impactaram no modelo (Figura *21*).

Figura 21. Diagrama de tornado para custo – anos de vida ajustados pela qualidade.



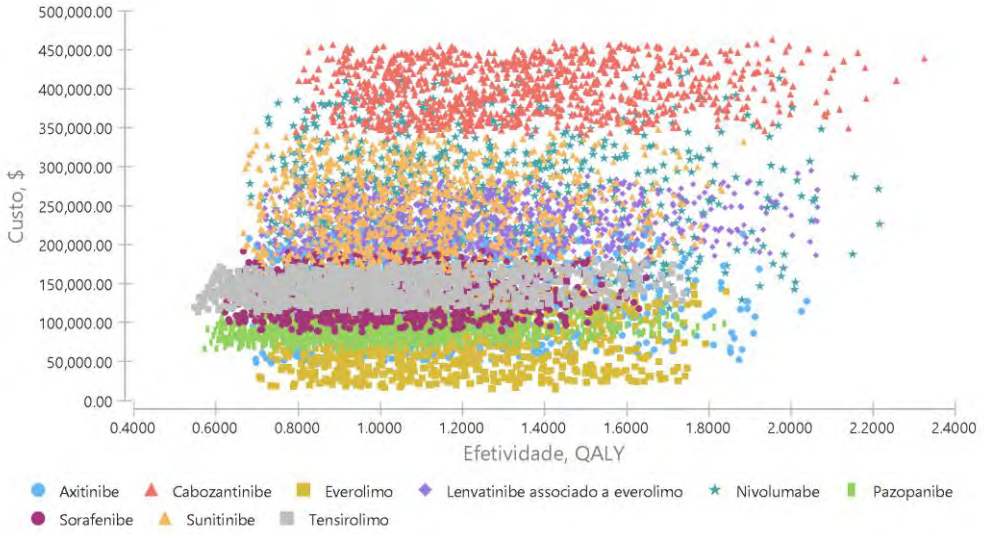
A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 10.000 alterações das variáveis e demonstrou que o everolimo foi a melhor terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar até R$ 1.200.000. O nivolumabe foi a melhor terapia de escolha no limiar de R$ 1.200.000 a R$ 1.500.000 e o cabozantinibe foi a melhor terapia de escolha em limiares acima de R$ 1.500.000 (Figura 22).

Figura 22. Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – anos de vida ajustados pela qualidade.



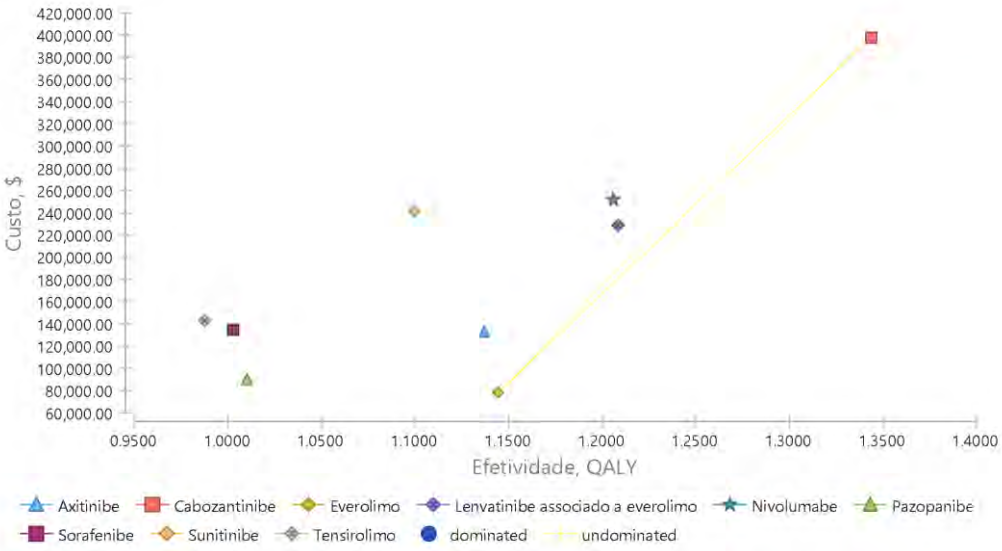
As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na Figura 23, a qual apresenta cada uma das 10.000 análises de sensibilidade realizadas no modelo de Monte Carlo.

Figura 23. Scartterplot de custo-efetividade – anos de vida ajustados pela qualidade.



A análise de sensiblidade probabilistica demonstrou que os tratamentos baseados no everolimo é o tratamento com menor custo, o tensirolimo com a menor efetividade e cabozantinibe o com a melhor efetividade e maior custo. A Figura 24 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade (anos de vida ajustados pela qualidade).

Figura 24. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – anos de vida ajustados pela qualidade.



Considerando os tratamentos não dominados, após a análise de sensibilidade determinística e considerando o everolimo como tratamento comparador, o cabozantinibe uma RCEI adicional de R$ 1.590.880,60. O Quadro 41

demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 41. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – anos de vida ajustados pela qualidade.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Everolimo	78.256,69		1,14			68.635,51	Não dominado
Pazopanibe	89.763,12	11.506,43	1,01	-0,13	-86.326,36	89.149,05	Dominado
Axitinibe	133.761,44	55.504,75	1,13	-0,01	-5.005.135,15	118.468,53	Dominado
Sorafenibe	135.019,95	56.763,26	1,00	-0,14	-401.603,07	135.177,26	Dominado
Tensirolimo	143.151,83	64.895,13	0,99	-0,15	-425.504,43	144.939,72	Dominado
Lenvatinibe associado a everolimo	229.112,50	150.855,81	1,20	0,06	2.399.301,17	190.442,58	Dominado (estendido)
Sunitinibe	242.587,29	164.330,59	1,10	-0,04	-4.015.994,02	220.682,57	Dominado
Nivolumabe	251.399,91	173.143,22	1,21	0,07	2.661.937,24	208.592,19	Dominado (estendido)
Cabozantinibe	397.596,87	319.340,18	1,34	0,20	1.590.880,60	296.512,79	Não dominado

7.3 LIMITAÇÕES

A análise de custo-efetividade por si só apresenta limitações, pois quase sempre inclui uma série de suposições, considerando que geralmente não é possível medir tudo o que é necessário para uma análise abrangente. Além disso, mesmo quando as medições estão disponíveis, elas podem não representar adequadamente os valores apropriados para a análise em questão. Assim, as análises de sensibilidade foram utilizadas para alterar variáveis de entrada para avaliar o efeito no custo e a efetividade.

De forma específica, as limitações incluíram que as medidas de efetividade foram oriundas da NMA (cuja confiança na evidência foi muito baixa para a maioria das comparações nos diferentes desfechos) e ajustadas para os ciclos do modelo. Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando a distribuição de sobrevida livre de progressão e sobrevida geral. O *utility* utilizado foi proveniente de outro estudo, o qual foi calculado

para a mesma população desta análise e pode apresentar alteração dos valores se estivesse disponível um *utilty* por medicamento avaliado. A utilização do menor custo para os medicamentos pode subestimar o valor da análise de custo-efetividade, não necessariamente representando valores de compra que poderão ser praticados, interferiu na escolha da distribuição da análise de sensibilidade, podendo introduzir ainda mais incertezas ao modelo. Para minimizar essa limitação a análise de sensibilidade foi realizada considerando o intervalo do menor ao maior custo disponível.

Considerando a perspectiva do SUS os custos de aquisição dos medicamentos podem sofrer alterações conforme o tipo de aquisição dele (licitação, dispensa de licitação, quantidade de unidade, entre outros) e os custos de acompanhamento difere do custo das instituições que prestam o serviço para o SUS. Nesse sentindo, os resultados devem ser interpretados com cautela considerando a totalidade do SUS e não cenários específicos de cada instituição participante deste sistema de saúde.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário foi realizada com base na incorporação de tratamentos medicamentosos para pacientes com CCR metastático após terapia antiangiogênica pelo SUS. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR. [124]

8.1 PARÂMETROS DA ANÁLISE

8.1.1 População

A população foi estimada com base em dados secundários. De acordo com a base de dados do DATASUS, de janeiro de 2012 a julho de 2020 (http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/qauf.def), foram realizados aproximadamente 52.540 procedimentos (cadastro SIGTAP 0304020168) de quimioterapia do carcinoma de rim avançado. Desta forma, de posse dos dados apresentados foi realizada uma regressão linear (*Ordinary least squares*) para a determinação de procedimentos para os anos de 2021 a 2025, conforme demonstra o Quadro 42.

Quadro 42. Estimativa de procedimentos no período de 2012 a 2025.

Ano	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Procedimentos	3.337	3.522	3.728	3.516	3.599	4.049	4.350	4.723	4.651	4.828	5.005	5.182	5.360	5.537	5.714

Com base nas estimativas de procedimentos realizados por ano foi considerado, com base nos dados apresentados no estudo de custo-efetividade, que o tempo médio de tratamento (sobrevida livre de progressão) do everolimo foi de 9 meses (IC 95%: 6 - 12). Desta forma, a população foi definida conforme o tempo médio de sobrevida livre de progressão resultando na população final e seus intervalos de confiança (população máxima e mínima), conforme demonstra o Quadro 43.

Quadro 43. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.

Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Procedimentos	5.005	5.182	5.360	5.537	5.714
População Máxima	834	864	893	923	952
População	556	576	596	615	634
População Mínima	417	432	447	461	476

Nota informativa

A definição da população elegível da análise de impacto orçamentário foi conservadora, ou seja, foi estimado o potencial de pessoas elegíveis para o tratamento de segunda linha para CCR. Esta foi realizada devido à ausência de dados referentes a qual linha de tratamento o paciente está elegível.

O procedimento "Quimioterapia do carcinoma de rim avançado" disponível no SIGTAP não referência o medicamento utilizado no tratamento, sendo considerado o uso do everolimo por ser o tratamento inicial de escolha, conforme opinião de especialistas, e por possuir em seus limites de custo valores dentro do preconizado por esse procedimento.

A população elegível a cada ano terá impacto do tempo de tratamento (sobrevida livre de progressão) dos medicamentos avaliados, desta forma após progressão da doença o usuário do sistema de saúde será retirado dos custos desta análise, uma vez que serão calculados de forma mensal.

8.1.2 Dinâmica de mercado – *Market share*

O *market share* considerando o tratamento atual e o alternativo para CCR foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado e por possuírem muita incerteza, esses parâmetros são explorados em análises de cenário. Os cenários demonstram a incorporação do tratamento alternativo frente ao atual resultando na incorporação de 25%, 50%, 75% ou 100% ao longo de 5 anos, as dinâmicas propostas podem ser avaliadas no Quadro 44. O cenário atual considerou somente a realização do procedimento de quimioterapia do carcinoma de rim avançado.

Quadro 44. Dinâmica de mercado proposta (market share).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão conservadora					
Cenário Atual					
Quimioterapia do carcinoma de rim avançado	100%	100%	100%	100%	100%
Tratamento alternativo	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Proposto					
Quimioterapia do carcinoma de rim avançado	95%	90%	85%	80%	75%

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tratamento alternativo	5%	10%	15%	20%	25%
Difusão otimista 1					
Cenário Atual					
Quimioterapia do carcinoma de rim avançado	100%	100%	100%	100%	100%
Tratamento alternativo	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Proposto					
Quimioterapia do carcinoma de rim avançado	90%	80%	70%	60%	50%
Tratamento alternativo	10%	20%	30%	40%	50%
Difusão otimista 2					
Cenário Atual					
Quimioterapia do carcinoma de rim avançado	100%	100%	100%	100%	100%
Tratamento alternativo	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Proposto					
Quimioterapia do carcinoma de rim avançado	85%	70%	55%	40%	15%
Tratamento alternativo	15%	30%	45%	60%	75%
Difusão otimista 3					
Cenário Atual					
Quimioterapia do carcinoma de rim avançado	100%	100%	100%	100%	100%
Tratamento alternativo	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Proposto					
Quimioterapia do carcinoma de rim avançado	80%	60%	40%	20%	0%
Tratamento alternativo	20%	40%	60%	80%	100%
Difusão otimista 4					
Cenário Atual					
Quimioterapia do carcinoma de rim avançado	100%	100%	100%	100%	100%
Tratamento alternativo	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Proposto					
Quimioterapia do carcinoma de rim avançado	70%	65%	60%	55%	50%
Tratamento alternativo	30%	35%	40%	45%	50%

8.1.3 Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos, a contar de 2022.

8.1.4 Perspectiva

A perspectiva da análise foi o Sistema Único de Saúde.

8.1.5 Comparadores

Os medicamentos que serão utilizados na análise de impacto orçamentário foram axitinibe, cabozantinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, sunitinibe e tensirolimo.

8.1.6 Custos[5]

Os custos considerados foram aqueles relacionados à aquisição dos medicamentos. No entanto, o custo para o cenário atual foi composto pelo ressarcimento realizado pelo SUS aos serviços credenciados pela realização do tratamento. O procedimento da tabela do SUS disponível para a quimioterapia paliativa de adultos com câncer renal é a "Quimioterapia do carcinoma de rim avançado" (03.04.02.016-8), sendo que o valor do procedimento foi considerado para o cenário atual e cenários alternativos. Por sua vez, o custo dos medicamentos foi considerado nos cenários alternativos.

Na quimioterapia, apesar de o tratamento ser feito por ciclos, a tabela de procedimentos do SUS refere-se ao custo médio mensal de um esquema terapêutico, e não ao custo de um ciclo, seja ele aplicado em que intervalo for. Isto significa que o custo total do tratamento é dividido pelo número de meses em que ele é feito e o resultado desta divisão é a quantia a ser ressarcida a cada mês independentemente de quantos ciclos sejam feitos no mês.[(125)] O SUS ressarce por competências e não por ciclos; assim, o valor de cada procedimento quimioterápico só pode ser autorizado, e ressarcido, uma única vez por mês. Os procedimentos anotados como exclusivos e únicos não podem seguir-se nem se somar a outros

[5] No cenário base foi utilizado o menor custo dos tratamentos, de forma que na análise de sensibilidade foi considerada a destruição do custo mínimo ao custo máximo.

para o mesmo tumor. A mudança de esquema terapêutico significa mudança de linha ou de finalidade, consequentemente, um novo planejamento terapêutico global.[125]

Os custos dos tratamentos alternativos foram retirados do Banco de Preços em Saúde, para compras públicas administrativas, no período entre 13 de novembro de 2019 a 13 de maio de 2021. O cenário padrão considerou o menor custo observado no respectivo período.

Quadro 45. Custos da análise de impacto orçamentário.

Item de custo	Valor mensal	
	Mínimo	Máximo
Medicamento*		
Axitinibe	3.378,00	18.060,00
Cabozantinibe	26.987,10	35.706,60
Everolimo	510,00	10.716,00
Lenvatinibe associado ao everolimo	14.549,70	22.191,00
Nivolumabe	12.217,66	34.400,04
Pazopanibe	6.702,60	8.749,20
Sorafenibe	9.121,20	15.252,00
Sunitinibe	13.031,10	27.744,30
Tensirolimo	12.548,04	13.416,28
Quimioterapia do câncer renal avançado	571,50	

8.1.7 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuam algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos).[122, 123] Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados será confirmado o vigor do resultado original, entretanto ao haver alterações significantes deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais.[122, 123]

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto do *market share*, população, custo e taxa da sobrevida livre de progressão no resultado do impacto orçamentário.

Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele.[123] O m*arket share* considerou como intervalos de confiança os parâmetros utilizados na dinâmica de mercado proposta, o qual pode representar ao longo de 5 anos o uso de 16 a 63% do novo tratamento na população elegível.

8.1.8 Suposições do modelo

I. Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes;

II. Os pacientes foram submetidos a um tratamento medicamentoso prévio em cenário metastático;

III. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas;

IV. Não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos;

V. Não foi considerada a ocorrência de eventos adversos; e

VI. Foram considerados somente os custos do tratamento medicamentoso.

8.2 RESULTADOS

A análise de impacto orçamentário será apresentada inicialmente pela incorporação individual de cada tratamento disponível e avaliado previamente na análise de custo-efetividade.

8.2.1 Axitinibe

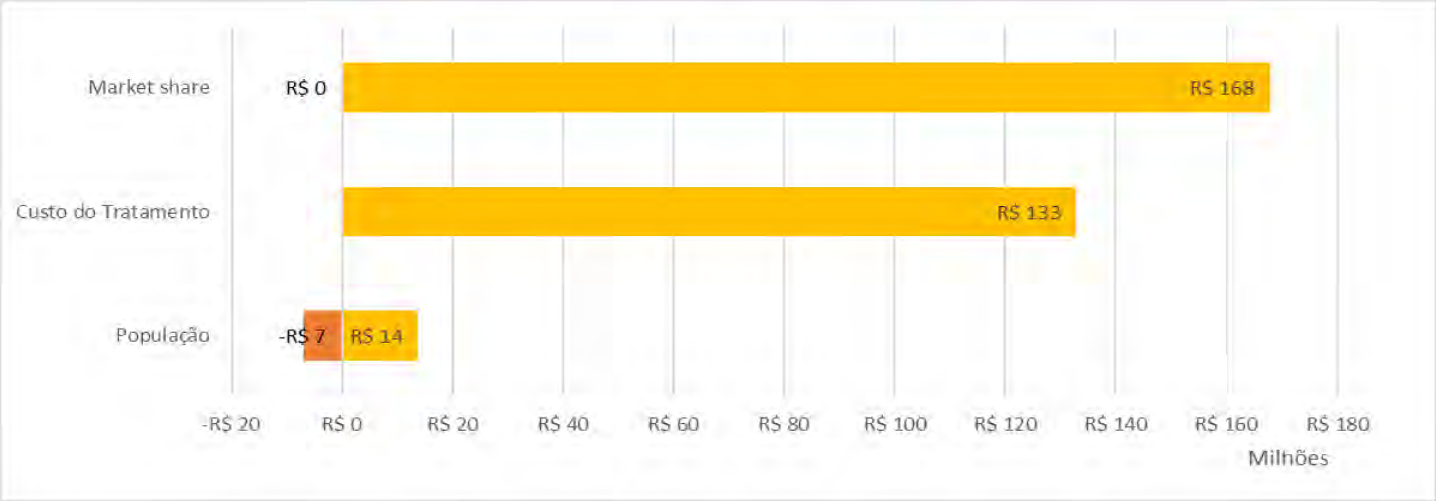
A análise demonstrou que após a inclusão do axitinibe no cenário proposto – considerando a difusão conservadora - foi verificada custo adicional de R$ 27.438.892, assim como foi verificado um custo adicional de R$ 195.235.254, R$ 82.316.677, R$ 109.755.569 e R$ 76.247.706 no período de 5 anos na difusão otimista 1, 2, 3 e 4 respectivamente (Quadro 46).

Quadro 46. Resultados da análise de impacto orçamentário do axitinibe (caso-base).

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora (5 – 25 %)						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	4.749.296	7.016.962	9.433.055	11.983.982	14.671.863	47.855.158
Impacto orçamentário	936.248	3.066.754	5.345.687	7.766.312	10.323.891	27.438.892
Difusão otimista 1 (100 – 100 %)						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	22.538.016	45.886.752	47.508.192	49.089.096	50.629.464	215.651.520
Impacto orçamentário	18.724.968	41.936.544	43.420.824	44.871.426	46.281.492	195.235.254
Difusão otimista 2 (15 – 75 %)						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	6.621.793	13.150.469	20.124.428	27.516.607	35.319.645	102.732.943
Impacto orçamentário	2.808.745	9.200.261	16.037.060	23.298.937	30.971.673	82.316.677
Difusão otimista 3 (20 – 100 %)						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	7.558.042	16.217.222	25.470.115	35.282.920	45.643.536	130.171.835
Impacto orçamentário	3.744.994	12.267.014	21.382.747	31.065.250	41.295.564	109.755.569
Difusão otimista 4 (30 – 50 %)						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	9.430.538	17.501.098	20.288.261	23.201.839	26.242.236	96.663.972
Impacto orçamentário	5.617.490	13.550.890	16.200.893	18.984.169	21.894.264	76.247.706

A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que, considerando a difusão conservadora período de cinco anos: o *market share* pode alterar o impacto orçamentário em até R$ 167.796.362; o custo do tratamento mensal do axitinibe pode alterar o impacto orçamentário em até R$ R$ 132.860.354; a população elegível pode alterar o impacto orçamentário entre R$ - 6.859.224 e R$ 13.724.155 e (Figura *25*).

Figura 25. Diagrama de tornado do axitinibe - Análise de Impacto Orçamentário.



8.2.2 Cabozantinibe

A análise para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do cabozantinibe no cenário proposto – considerando a difusão conservadora - foi verificado custo adicional de R$ 255.234.395. Nas difusões otimista 1, 2, 3 e 4, verificou-se impacto incremental de R$ 1.842.341.324, R$ 765.703.185, R$ 1.020.937.581 e R$ 715.819.726, respectivamente, no período de cinco anos (Quadro 47).

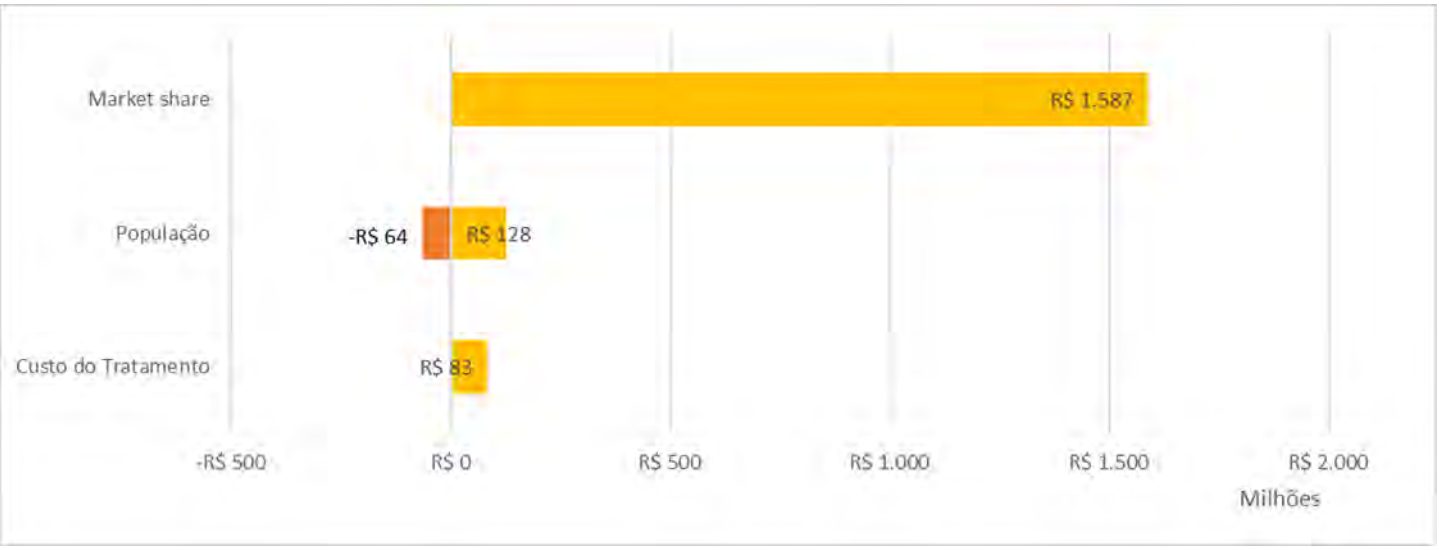
Quadro 47. Resultados da análise de impacto orçamentário do cabozantinibe (caso-base).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	12.625.292	31.211.567	53.330.231	76.822.227	101.661.343	275.650.661
Impacto orçamentário	8.812.244	27.261.359	49.242.863	72.604.557	97.313.371	255.234.395
Difusão otimista 1						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	180.057.931	366.592.766	424.561.057	438.810.246	452.735.590	1.862.757.590
Impacto orçamentário	176.244.883	362.642.558	420.473.689	434.592.576	448.387.618	1.842.341.324
Difusão otimista 2						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	30.249.780	85.734.286	151.815.958	222.031.342	296.288.085	786.119.451
Impacto orçamentário	26.436.732	81.784.078	147.728.590	217.813.672	291.940.113	765.703.185
Difusão otimista 3						

Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	39.062.025	112.995.645	201.058.821	294.635.899	393.601.456	1.041.353.847
Impacto orçamentário	35.248.977	109.045.437	196.971.453	290.418.229	389.253.484	1.020.937.581
Difusão otimista 4						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	56.686.513	121.872.207	158.448.654	185.470.371	213.758.247	736.235.992
Impacto orçamentário	52.873.465	117.921.999	154.361.286	181.252.701	209.410.275	715.819.726

A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que, considerando o período de cinco anos: o *market share* pode alterar o impacto orçamentário até R$ 1.587.106.929; a população elegível pode alterar o impacto orçamentário entre R$ - 63.801.017e R$ 127.652.259; o custo do tratamento mensal do cabozantinibe pode alterar o impacto orçamentário até R$ 83.477.005 (Figura 26).

Figura 26. Diagrama de tornado do cabozantinibe - Análise de Impacto Orçamentário.



8.2.3 Lenvatinibe associado ao everolimo

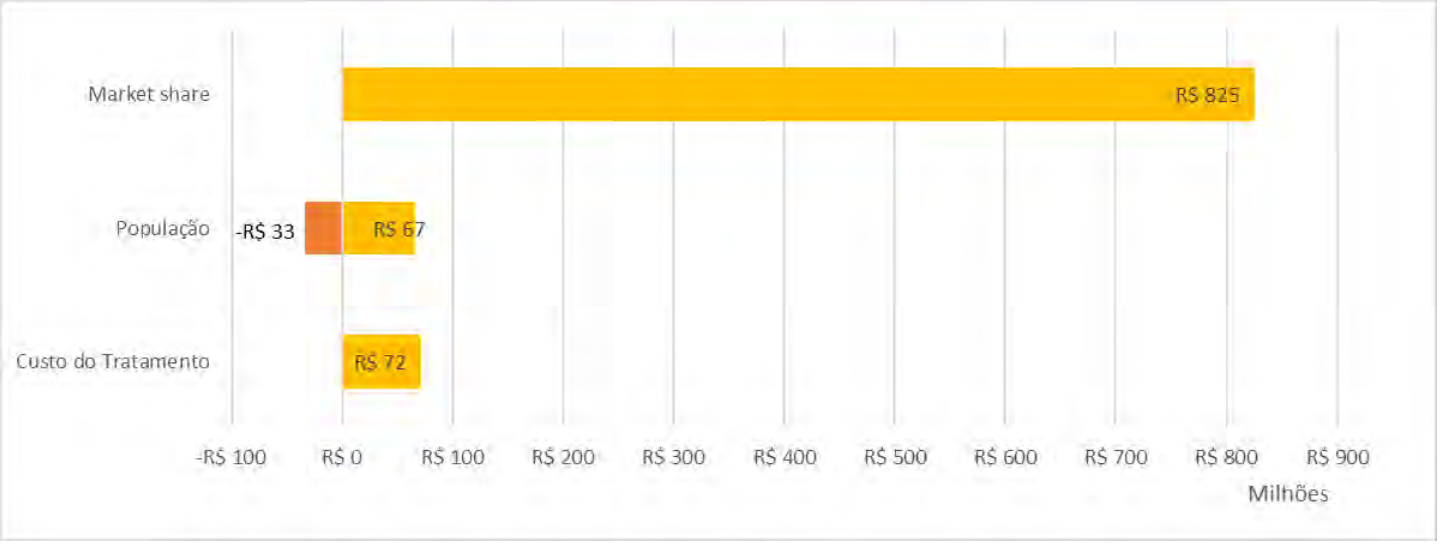
A análise determinística para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do lenvatinibe associado ao everolimo no cenário proposto – considerando a difusão conservadora – verificou-se custo adicional de R$ 133.620.415. Nos cenários de difusão otimista 1, 2, 3 e 4, verificou-se um custo adicional de R$ 958.720.345, R$ 400.861.245, R$ 534.481.660 e R$ 534.481.660, respectivamente, no período de cinco anos (Quadro 48).

Quadro 48. Resultados da análise de impacto orçamentário do lenvatinibe associado ao everolimo (caso-base).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	8.476.176	18.465.720	29.948.897	42.134.537	55.011.352	154.036.681
Impacto orçamentário	4.663.128	14.515.512	25.861.529	37.916.867	50.663.380	133.620.415
Difusão otimista 1						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	97.075.598	197.643.125	220.806.247	228.197.495	235.414.146	979.136.611
Impacto orçamentário	93.262.550	193.692.917	216.718.879	223.979.825	231.066.174	958.720.345
Difusão otimista 2						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	17.802.431	47.496.743	81.671.955	117.968.270	156.338.112	421.277.511
Impacto orçamentário	13.989.383	43.546.535	77.584.587	113.750.600	151.990.140	400.861.245
Difusão otimista 3						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	22.465.558	62.012.255	107.533.484	155.885.137	207.001.492	554.897.926
Impacto orçamentário	18.652.510	58.062.047	103.446.116	151.667.467	202.653.520	534.481.660
Difusão otimista 4						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	31.791.813	66.888.949	84.128.617	98.129.493	112.777.895	393.716.767
Impacto orçamentário	27.978.765	62.938.741	80.041.249	93.911.823	108.429.923	373.300.501

A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que, considerando o período de cinco anos: o *market share* pode alterar o impacto orçamentário até R$ R$ 825.099.930; a população elegível pode alterar o impacto orçamentário entre R$ - 33.401.253 e R$ 66.830.660; o custo do tratamento mensal do lenvatinibe associado ao everolimo pode alterar o impacto orçamentário até R$ R$ R$ 71.819.050 (Figura 27).

Figura 27. Diagrama de tornado do lenvatinibe associado ao everolimo - Análise de Impacto Orçamentário.



8.2.4 Nivolumabe

A análise demonstrou que após a inclusão do nivolumabe no cenário proposto – considerando a difusão conservadora – verificou-se custo adicional de R$ 66.324.212. Nos cenários de Difusão Otimista 1, 2 e 3, verificou-se um custo adicional de R$ 132.648.425, R$ 198.656.312 e R$ 265.296.850, respectivamente, no período de cinco anos (Quadro 49).

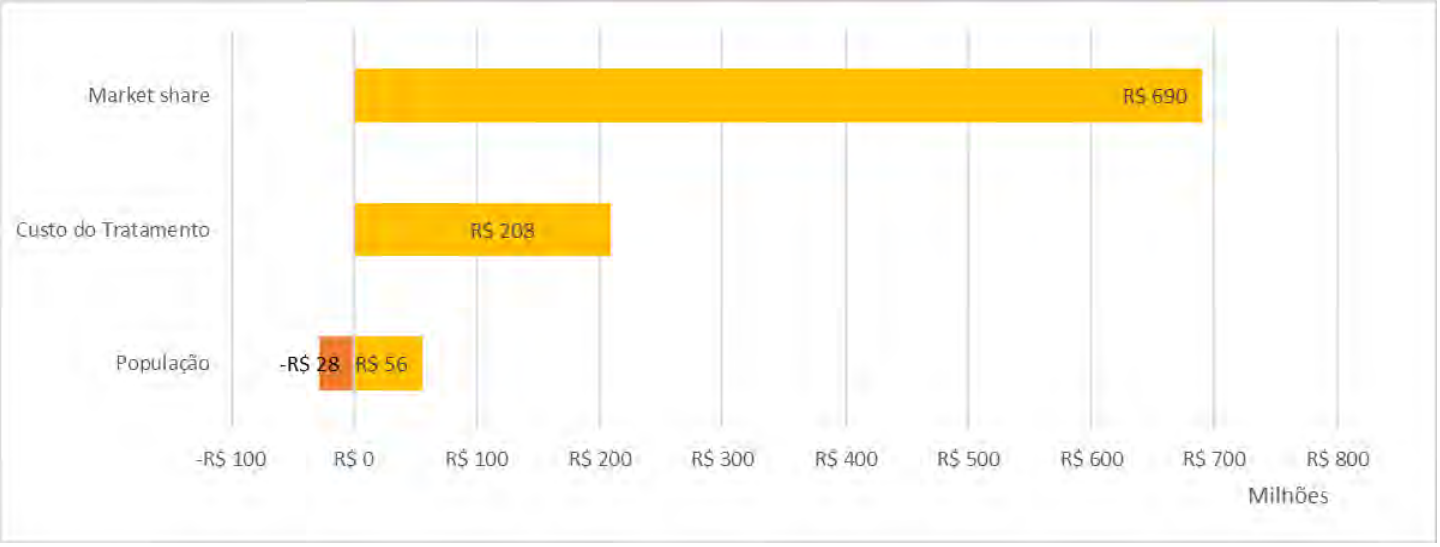
Quadro 49. Resultados da análise de impacto orçamentário do nivolumabe (caso-base).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	7.698.207	16.075.845	25.705.517	35.921.982	46.716.752	132.118.303
Impacto orçamentário	3.885.159	12.125.637	21.618.149	31.704.312	42.368.780	111.702.037
Difusão otimista 1						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	81.516.228	165.964.693	185.415.208	191.621.779	197.681.739	822.199.647
Impacto orçamentário	77.703.180	162.014.485	181.327.840	187.404.109	193.333.767	801.783.381
Difusão otimista 2						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	15.468.525	40.327.120	68.941.815	99.330.607	131.454.312	355.522.378
Impacto orçamentário	11.655.477	36.376.912	64.854.447	95.112.937	127.106.340	335.106.112

Difusão otimista 3						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	19.353.684	52.452.757	90.559.964	131.034.919	173.823.092	467.224.416
Impacto orçamentário	15.540.636	48.502.549	86.472.596	126.817.249	169.475.120	446.808.150
Difusão otimista 4						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	27.124.002	56.579.467	71.037.477	82.773.010	95.050.194	332.564.149
Impacto orçamentário	23.310.954	52.629.259	66.950.109	78.555.340	90.702.222	312.147.883

A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que, considerando o período de cinco anos: o *market share* pode alterar o impacto orçamentário até R$ R$ 690.081.344; o custo do tratamento mensal do nivolumabe pode alterar o impacto orçamentário até R$ 208.487.753; a população elegível pode alterar o impacto orçamentário entre R$ - 27.922.358e R$ 55.867.974 (Figura 28).

Figura 28. Diagrama de tornado do nivolumabe - Análise de Impacto Orçamentário.



8.2.5 Pazopanibe

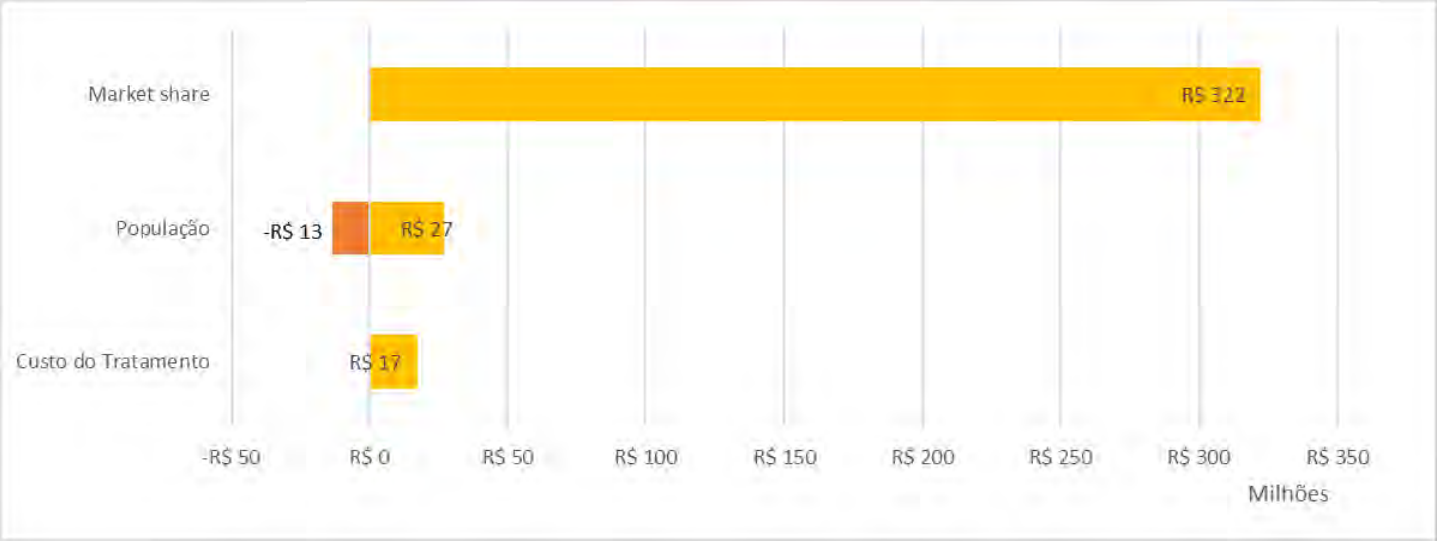
A análise demonstrou que após a inclusão do pazopanibe no cenário proposto – considerando a difusão conservadora – verificou-se custo adicional de R$ 53.523.810. Para os cenários de Difusão Otimista 1, 2, 3 e 4, verificou-se um custo adicional de R$ 376.006.518, R$ 160.571.429, R$ 214.095.239 e R$ 147.525.439, respectivamente, no período de cinco anos (Quadro 50).

Quadro 50. Resultados da análise de impacto orçamentário do pazopanibe (caso-base).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	5.858.383	10.050.602	14.523.965	19.256.901	24.250.225	73.940.076
Impacto orçamentário	2.045.335	6.100.394	10.436.597	15.039.231	19.902.253	53.523.810
Difusão otimista 1						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	44.719.747	83.579.921	86.528.528	89.396.705	92.197.882	396.422.784
Impacto orçamentário	40.906.699	79.629.713	82.441.160	85.179.035	87.849.910	376.006.518
Difusão otimista 2						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	9.949.053	22.251.389	35.397.160	49.335.363	64.054.730	180.987.695
Impacto orçamentário	6.136.005	18.301.181	31.309.792	45.117.693	59.706.758	160.571.429
Difusão otimista 3						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	11.994.388	28.351.783	45.833.758	64.374.595	83.956.982	234.511.505
Impacto orçamentário	8.181.340	24.401.575	41.746.390	60.156.925	79.609.010	214.095.239
Difusão otimista 4						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	16.085.058	29.958.030	35.134.256	40.551.660	46.212.702	167.941.705
Impacto orçamentário	12.272.010	26.007.822	31.046.888	36.333.990	41.864.730	147.525.439

A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que, considerando o período de cinco anos: o *market share* pode alterar o impacto orçamentário até R$ 322.482.708; a população elegível pode alterar o impacto orçamentário entre R$ - 13.378.784 e R$ 26.773.270; o custo do tratamento mensal do pazopanibe pode alterar o impacto orçamentário até R$ 17.298.700 (Figura 29).

Figura 29. Diagrama de tornado do pazopanibe - Análise de Impacto Orçamentário.



8.2.6 Sunitinibe

A análise demonstrou que após a inclusão do sunitinibe no cenário proposto – considerando a difusão conversadora – verificou-se custo adicional de R$ 110.911.063. Para os cenários de Difusão Otimista 1, 2, 3 e 4, verificou-se um custo adicional de R$ 780.957.291, R$ 332.733.189, R$ 443.644.253 e R$ 306.150.386, respectivamente, no período de cinco anos (Quadro 51).

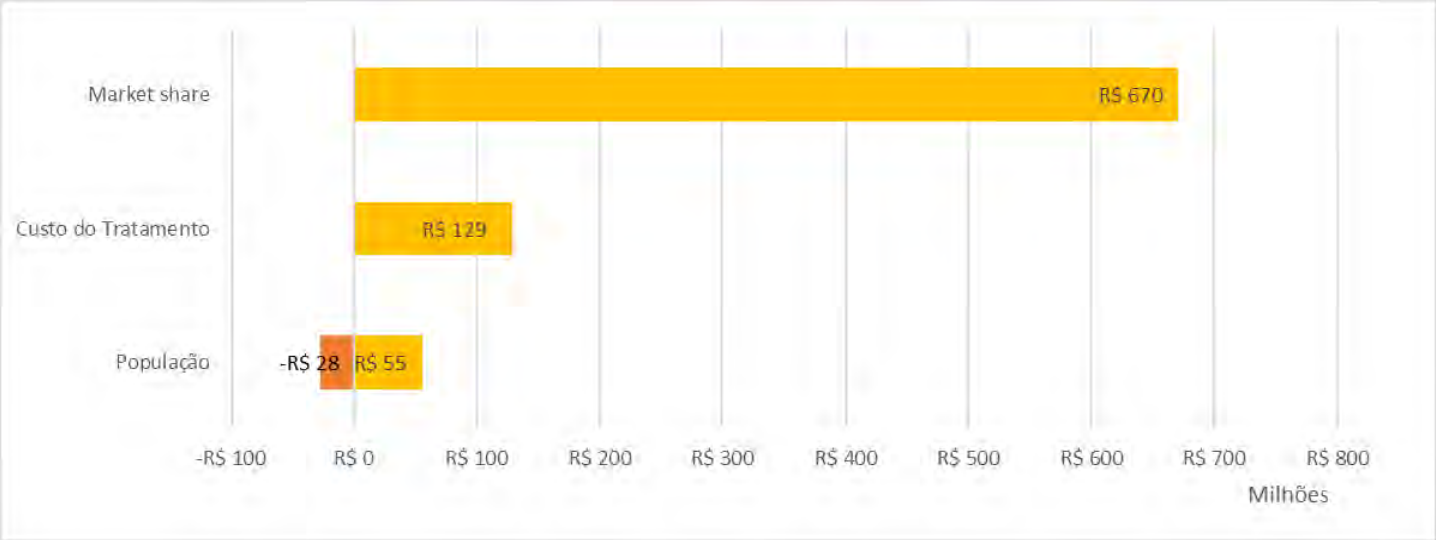
Quadro 51. Resultados da análise de impacto orçamentário do sunitinibe (caso-base).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	7.969.571	16.547.194	25.710.532	35.422.823	45.677.210	131.327.329
Impacto orçamentário	4.156.523	12.596.986	21.623.164	31.205.153	41.329.238	110.911.063
Difusão otimista 1						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	86.943.499	169.769.171	175.763.477	181.601.410	187.296.000	801.373.557
Impacto orçamentário	83.130.451	165.818.963	171.676.109	177.383.740	182.948.028	780.957.291
Difusão otimista 2						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	16.282.616	41.741.166	68.956.860	97.833.130	128.335.685	353.149.455
Impacto orçamentário	12.469.568	37.790.958	64.869.492	93.615.460	123.987.713	332.733.189

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão otimista 3						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	20.439.138	54.338.152	90.580.023	129.038.283	169.664.922	464.060.519
Impacto orçamentário	16.626.090	50.387.944	86.492.655	124.820.613	165.316.950	443.644.253
Difusão otimista 4						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	28.752.183	58.001.935	68.629.559	79.768.758	91.414.217	326.566.652
Impacto orçamentário	24.939.135	54.051.727	64.542.191	75.551.088	87.066.245	306.150.386

A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que, considerando o período de cinco anos: o market share pode alterar o impacto orçamentário até R$ R$ 670.046.228; o custo do tratamento mensal do sunitinibe pode alterar o impacto orçamentário até R$ 670.046.228; a população elegível pode alterar o impacto orçamentário entre R$ - 27.723.719 e R$ 55.478.268 (Figura 30).

Figura 30. Diagrama de tornado do sunitinibe - Análise de Impacto Orçamentário.



8.2.7 Tensirolimo

A análise para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do tensirolimo no cenário proposto – considerando a difusão conservadora – verificou-se custo adicional de R$ 102.931.858. Para os cenádios de Difusão

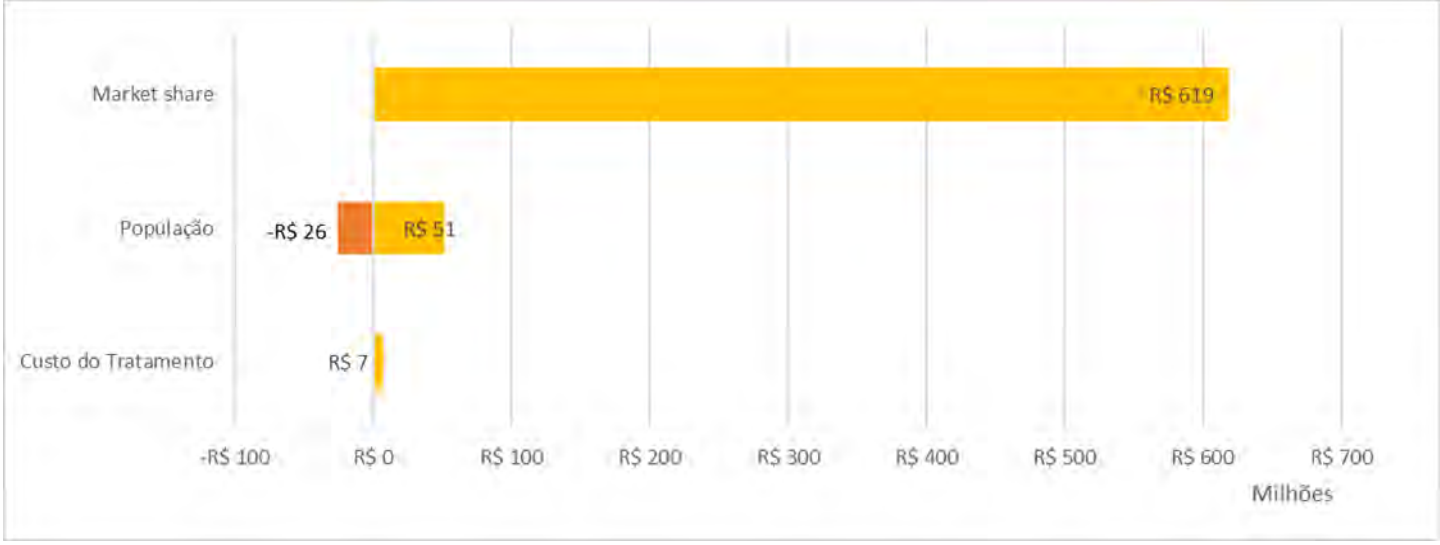
Otimista 1, 2, 3 e 4, verificou-se um custo adicional de R$ 721.732.892, R$ 308.795.575 e R$ 283.365.081, respectivamente, no período de 5 anos (Quadro 52).

Quadro 52. Resultados da análise de impacto orçamentário do tensirolimo (caso-base).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	7.808.422	15.715.352	24.160.580	33.108.504	42.555.267	123.348.124
Impacto orçamentário	3.995.374	11.765.144	20.073.212	28.890.834	38.207.295	102.931.858
Difusão otimista 1						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	83.720.523	156.471.248	161.991.382	167.360.939	172.605.066	742.149.158
Impacto orçamentário	79.907.475	152.521.040	157.904.014	163.143.269	168.257.094	721.732.892
Difusão otimista 2						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	15.799.169	39.245.641	64.307.004	90.890.171	118.969.856	329.211.841
Impacto orçamentário	11.986.121	35.295.433	60.219.636	86.672.501	114.621.884	308.795.575
Difusão otimista 3						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	19.794.543	51.010.785	84.380.216	119.781.004	157.177.151	432.143.699
Impacto orçamentário	15.981.495	47.060.577	80.292.848	115.563.334	152.829.179	411.727.433
Difusão otimista 4						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	27.785.290	53.845.612	63.636.584	73.894.321	84.619.540	303.781.347
Impacto orçamentário	23.972.242	49.895.404	59.549.216	69.676.651	80.271.568	283.365.081

A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que, considerando o período de cinco anos: o market share pode alterar o impacto orçamentário até R$ R$ 618.801.034; a população elegível pode alterar o impacto orçamentário entre R$ - 25.728.457 e R$ 51.488.401; o custo do tratamento mensal do tensirolimo pode alterar o impacto orçamentário até R$ R$ 7.338.719 (Figura 31).

Figura 31. Diagrama de tornado do tensirolimo - Análise de Impacto Orçamentário.



8.2.8 Limitações

A análise de impacto orçamentário avaliou os custos dos medicamentos, não entanto não foram considerados os custos devido a eventos adversos e/ou internações. Desta forma, esta análise foi realizada de forma conservadora, uma vez que os custos reais podem ser maiores que os apresentados.

As intervenções são baseadas nos dados disponíveis dos estudos de revisão sistemática e análise de custo-efetividade. Os dados de sobrevida global foram utilizados para avaliação do período de tratamento e, desta forma, possuem impacto direto no custo total.

Há incertezas relacionadas as estimativas da população elegível, a qual foi baseada em dados epidemiológicos e pode representar subdimensionamento da população total que estaria elegível aos tratamentos apresentados.

Considerando o contexto do SUS, mediante a disponibilidade dos respectivos medicamentos, há possibilidade de aumento da população elegível, devido a demanda reprimida, e aumento dos custos do tratamento, devido ao processo de aquisição dos medicamentos não ser centralizado e consequente custos apresentados, assim como a ocorrência de eventos adversos e internação hospitalar.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram avaliados os sítios eletrônicos das Agências Internacionais: *CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SMC – Scottish Medicine Consortium.*

Cabozantinibe

O CADTH recomenda condicionalmente o reembolso de cabozantinibe em pacientes adultos com CCR no cenário de segunda linha após a progressão com sorafenibe ou lenvatinibe. Os pacientes elegíveis devem ter funcionalidade preservada (*Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] de 0 ou 1) e um status de classe Child-Pugh de A. O tratamento com cabozantinibe deve continuar até que o paciente não mais experimenta benefícios clínicos ou apresenta toxicidade inaceitável. Esta recomendação supõe que há existência de uma rede benefício clínico do cabozantinibe em comparação com os melhores cuidados de suporte com base em uma melhora clinicamente significativa na sobrevida global, e sobrevida livre de progressão sem prejuízo para a qualidade de vida. O cabozantinibe está associado a um aumento de toxicidade, embora esta seja gerenciável. No entanto, há incertezas sobre como o cabozantinibe se compara ao regorafenibe em relação aos resultados importantes para a tomada de decisão como SG, PFS e qualidade de vida, devido à falta de robustez direta ou indireta de dados comparativos de eficácia.

O IQWIG recomenda o uso do cabozantinibe como monoterapia para o tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos que foram previamente tratados com sorafenibe.

O NICE recomenda o uso do cabozantinibe como uma opção para o tratamento de CCR avançado em adultos após terapia direcionada ao VEGF, somente se a empresa fornece o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente. O comitê discutiu se a eficácia e a relação custo-benefício do cabozantinibe poderiam ser generalizadas para pessoas que fizeram três tratamentos anteriores. Foi observado que, neste ponto, o everolimo provavelmente era uma opção e que o cabozantinibe não era custo-efetivo em comparação com o everolimo, com RCEIs excedendo £ 50.000 por QALY ganho. O comitê estava ciente de que, de acordo com as orientações do NICE, axitinibe e nivolumabe também podem ser usados como tratamentos de quarta linha. Ademais, o cabozantinibe deveria funcionar de forma semelhante após um tratamento anterior e após dois tratamentos anteriores, e que também funcionaria após a falha de outros TKIs. O comitê considerou que era plausível que o cabozantinibe também funcionasse de forma semelhante após três tratamentos anteriores. Reconheceu-se, ainda, que algumas pessoas no NHS provavelmente

recebem everolimo de segunda ou terceira linha e, se permanecerem aptas para o tratamento de quarta linha, têm opções limitadas disponíveis. Levando em consideração essas razões, e embora o cabozantinibe não seja custo-efetivo em comparação com o everolimo, o comitê concordou em manter as opções para este grupo pequeno e provavelmente em declínio, estendendo suas recomendações para pessoas que tiveram mais de dois tratamentos anteriores. O comitê concluiu que cabozantinibe pode ser considerado custo-efetivo dos para o tratamento de CCR avançado em adultos após terapia anti-VEGF.

O PBAC recomenda o uso do cabozantinibe para o tratamento de CCR em adultos virgens de tratamento com intermediário ou baixo risco e em adultos após tratamento anterior com anti-VEGF.

O SBU não possui recomendação publicada até o momento.

O SIGN não possui recomendação publicada até o momento.

O SMC está realizando a avaliação da recomendação de uso. A agência considerou que a empresa que apresentou o pedido não apresentou uma análise econômica suficientemente sólida e aceitável.

Nivolumabe

O CADTH recomenda o reembolso de nivolumabe condicionado à melhora da relação custo-efetividade. O reembolso deve ser para o tratamento de pacientes com CCR com progressão da doença após pelo menos um tratamento sistêmico angiogênico e que tenham um bom estado de desempenho. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A agência considerou que há um benefício clínico líquido com o nivolumabe comparado ao everolimo com base em melhorias estatisticamente e clinicamente significativas em sobrevida geral e taxa de resposta objetiva e melhora significativa no perfil de toxicidade. A agência concluiu que, ao preço apresentado, nivolumabe não é custo-efetivo em pacientes com tratamento prévio CCR avançado ou metastático, assim como também observou que existe um potencial para um impacto orçamentário substancial com nivolumabe.

O IQWIG recomendou a utilização do nivolumabe em monoterapia em adultos para o tratamento do CCR avançado após terapia antiangiogênica prévia.

O NICE recomendou o nivolumabe como uma opção para o CCR avançado previamente tratado em adultos, condicionalmente a um acordo com o acordo comercial com a empesa fabricante. A agência considerou que o nivolumabe

estendeu a sobrevida global em comparação com o everolimo, mas havia incerteza sobre a extensão do benefício de sobrevida em longo prazo. A maioria das RCEIs para nivolumabe em comparação com qualquer outro tratamento considerado foram abaixo de £50.000 por QALY ganho. A agência reconheceu que cenários que pressupõem um maior benefício de sobrevivência em longo prazo reduziriam as RCEIs. Concluiu que, ao aplicar a ponderação máxima ao QALY, sob os critérios de fim de vida, a RCEI para o nivolumabe se enquadrou na faixa de um tratamento custo-efetivo.

O PBAC recomendou o uso do nivolumabe para o tratamento de CCR após terapia antiangiogênica prévia.

O SBU não possui recomendação publicada até o momento.

O SIGN não possui recomendação publicada até o momento.

O SMC está realizando a avaliação da recomendação de uso.

10. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

O cabozantinibe proporcionou a melhor efetividade considerando os desfechos de anos de vida e QALYs ganhos quando comparado ao everolimo. Evidenciou-se que os pacientes submetidos ao cabozantinibe, após avaliação da meta-análise em rede e da análise de custo-efetividade, proporcionou 2,29 anos de vida e 1,48 QALY. Referente à ocorrência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação devido a eventos adversos, não foram verificadas diferenças significativas deste tratamento quando comparado a axitinibe, everolimo, lenvatinibe associado a everolimo, nivolumabe, pazopanibe, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo.

O nivolumabe proporcionou a melhor efetividade considerando os desfechos de anos de vida e QALYs quando comparado ao everolimo. Evidenciou-se que os pacientes submetidos ao tratamento baseado no nivolumabe, após avaliação da meta-análise em rede e avaliação de custo-efetividade, proporcionou 2,20 anos de vida e 1,39 QALY. Referente à ocorrência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação devido a eventos adversos não foram verificadas diferenças significativas deste tratamento quando comparado aos demais medicamentos e ao placebo.

11. ACEITABILIDADE

A aceitabilidade do uso do cabozantinibe e do nivolumabe irá requerer a aquisição destes medicamentos pelo Ministério da Saúde para posterior fornecimento as Secretarias de Saúde, destas para os hospitais e, por esses, aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de segunda linha de CCR metastático.

Com base nessa premissa, crê-se que o fármaco tenha uma boa aceitabilidade devido aos pacientes já estarem em tratamento em serviço de saúde referenciado. Considerando que houve progressão da doença para um tratamento de segunda linha, existe a possibilidade de incremento da sobrevida global. Por outro lado, o impacto orçamentário é considerável, tendo por base a população elegível ao tratamento.

12. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O cabozantinibe é de uso oral, o que pode proporcionar maior adesão ao tratamento. Por sua vez, o nivolumabe é de administração intravenosa e assim, necessita de administração do medicamento em ambiente de média ou alta complexidade.

Os pacientes submetidos a estes tratamentos devem receber a assistência em serviço de saúde habilitado como CACON, UNACON, UNACON com serviço de hematologia, UNACON com serviço de radioterapia ou Serviço de Oncologia Clínica de Complexo Hospitalar.

13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com CCR metastático após terapia antiangiogênica (segunda linha de tratamento). A busca foi realizada no dia 26 de maio de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de buscas: (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Metastatic Renal Cell Carcinoma | Phase 3, 4; (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Metastatic renal cell carcinoma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com nivolumabe ou cabozantinibe (tecnologias analisadas neste relatório de recomendação).

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da ANVISA, *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **seis** tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes com CCR metastático após terapia antiangiogênica (segunda linha de tratamento) (Quadro 53).

Quadro 53. Medicamentos potenciais para o tratamento de segunda linha do CCR.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para tratamento de segunda linha do CCR
Axitinibe	Inibidor de VEGF-1 a 3, PDGF, CSF-1, proteína Bcr, CD79, ABL1	Oral	Fase 3[a]	**Anvisa** 2019 **FDA/EMA** 2012
Belzutifan	Inibidor do HIF-2α	Oral	Fase 3[b]	**Anvisa/FDA/EMA** Sem registro
Lenvatinibe	Inibidor de VEGF-1 a 3, FGFR 1 a 4, tirosina quinase Kit, Kdr, RET, PDGFR alfa e beta	Oral	Fase 3[b]	**Anvisa** 2019 **FDA/EMA** 2016
Savolitinib	Inibidor de c-Met	Oral	Fase 3[c]	**Anvisa/FDA/EMA** Sem registro
Tivozanib	Inibidor de VEGFR 1 a 3, PDGFR, tirosina quinase FLT3, c-Kit, MAP	Oral	Fase 3[a]	**Anvisa** Sem registro **FDA** 2021 **EMA** 2017
Vorolanib	Inibidor de PDGF, tirosina quinase RET, FLT3 e Kit, VEGF 1 e 2, CSF-1	Oral	Fase 3[c]	**Anvisa/FDA/EMA** Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em maio de 2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CSF – Fator estimulador de colônia; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; PDGF – fator de crescimento derivado de plaquetas; FGFR – factor de crescimento de fibroblastos; HIF – fator induzível por hipóxia; VEGF – fator de crescimento endotelial vascular

[a] Completo

[b] Recrutando

[c] Ativo, ainda não recrutando

Axitinibe é um inibidor de tirosina quinase de múltiplos alvos, com atividade antitumoral. O medicamento possui aprovação para o tratamento de pacientes adultos com CCR avançado, após falha no tratamento prévio com sunitinibe ou citocina. Está disponível para administração oral na apresentação de comprimidos revestidos e concentração de 1 mg e 5mg [126-128]. A tecnologia foi avaliada pelo NICE em fevereiro de 2015, sendo recomendada como uma opção para o tratamento de adultos com CCR avançado após falha no tratamento de primeira linha com inibidor de tirosina quinase ou citocina, desde que o fabricante forneça o desconto acordado [129]. Axitinibe também foi avaliado pela CADTH, sendo que o relatório foi publicado em 2013 e atualizado em 2017. A agência recomendou o reembolso do medicamento como uma opção de tratamento de segunda linha para pacientes com CCR metastático de células claras, após falha em tratamento sistêmico prévio com citocina ou inibidor de receptor de tirosina quinase de fator do crescimento endotelial (VEGFR TKI) [130].

Belzutifan ainda não possui registro para qualquer indicação nas agências regulatórias Anvisa, FDA e EMA [126-128]. Está em desenvolvimento para o tratamento de CCR avançado ou metastático, que progrediu após tratamento prévio com inibidor de PD-1/L1 e inibidores de VEGF. No ensaio clínico, a tecnologia está sendo administrada por via oral na dose de 120 mg duas vezes ao dia, e comparada ao tratamento com everolimo. O estudo ainda está em andamento e tem previsão de término para setembro de 2025 [131].

Lenvatinibe é uma pequena molécula antiangiogênica, inibidora de tirosina quinase com múltiplos alvos. Possui aprovação, em combinação com everolimo, para o tratamento de CCR avançado após tratamento prévio com terapia antiangiogênica [126-128]. Em 2018, a tecnologia foi avaliada no NICE e recebeu recomendação favorável para uso no CCR avançado em adultos que tiveram uma (01) terapia prévia com inibidor de VEGF. O uso é atrelado a alguns critérios, entre eles, o fornecimento de desconto acordado com o fabricante [129]. Lenvatinibe também foi avaliada pela CADTH em 2019 e o parecer final não recomendou o reembolso do medicamento, em combinação com everolimo, para o tratamento do CCR avançado ou metastático para pacientes que tiveram terapia prévia com inibidor de VEGF [130].

Savolitinib ainda não possui registro para qualquer indicação nas agências regulatórias Anvisa, FDA e EMA [126-128]. A tecnologia é um inibidor seletivo de tirosina quinase c-Met, cujo ligante é o receptor do fator de crescimento de hepatócitos [132]. Está em desenvolvimento de fase III para o tratamento de CCR papilar metastático ou localmente avançado, irressecável e com mutação MET em pacientes com ou sem tratamento sistêmico prévio. No ensaio clínico, savolitinib está sendo utilizado por via oral na dose de 400 mg ou 600 mg uma vez ao dia, e comparado ao tratamento com sunitinibe. A previsão de término do estudo é para dezembro de 2021 [131].

Tivozanib é um inibidor do receptor VEGF quinolina-ureia, com alvo para diferentes tipos de tirosina quinase. Ainda não possui registro para qualquer indicação na Anvisa [126]. Entretanto, está aprovado no FDA para o tratamento de

pacientes adultos com CCR avançado, recidivante ou refratário, seguindo de duas ou mais terapias sistêmicas prévias [127]. Na EMA, a aprovação é para CCR avançado em pacientes não tratados ou com progressão da doença após tratamento prévio com terapia de alvo distinto [128]. A tecnologia ainda não foi avaliada pela NICE e pelo CADTH para uso em pacientes previamente tratados.

Vorolanib é uma pequena molécula antiangiogênica com alvo para diferentes tirosinas quinases. Ainda não possui registro para qualquer indicação nas agências regulatórias Anvisa, FDA e EMA [126-128]. No ensaio clínico, está sendo avaliado para uso combinado com everolimo no tratamento de CCR metastático em pacientes com doença em progressão após o uso de pelo menos um inibidor de VEGFR TKI. Vorolanib está sendo administrado uma vez ao dia na dose de 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) em ciclos de 28 dias. A previsão de término do estudo é para dezembro de 2021 [131].

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As considerações finais serão apresentadas com base nos medicamentos (cabozantinibe e nivolumabe) priorizados para avaliação e incorporação pelo grupo elaborador da DDT de Carcinoma de Células Renais.

Foi verificado que o uso cabozantinibe, quando comparado ao everolimo, promove melhor sobrevida global, resposta clínica global, resposta parcial ao tratamento global. O nivolumabe, comparado ao everolimo, promove melhor sobrevida global, reposta clínica global, resposta parcial e pior relação para doença estável. Não foram verificadas diferenças com relação a sobrevida livre de progressão, resposta completa ao tratamento, ocorrência de eventos adversos, ocorrência de eventos adversos graves e descontinuação devido a ocorrência de eventos adversos.

A análise de custo-efetividade, para anos de vida, demonstrou que o nivolumabe e o cabozantinibe apresentaram maior efetividade e custo comparado ao tratamento atualmente disponível no SUS (everolimo). O nivolumabe possibilita o incremento de 0,25 anos de vida e um custo adicional de R$ 144.166,97, resultando em uma RCEI de R$ 584.454 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. O cabozantinibe possibilita o incremento de 0,34 anos de vida e um custo adicional de R$ 331.544,67, resultando em uma RCEI de R$ 957.544 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. A análise de custo-efetividade, para anos de vida ajustados pela qualidade, também demonstrou que o nivolumabe e o cabozantinibe apresentaram maior efetividade e custo comparado ao everolimo). O nivolumabe possibilita o incremento de 0,13 anos de vida ajustado pela qualidade e um custo adicional de R$ 144.166,97, resultando em uma RCEI de R$ 1.053.710 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. O cabozantinibe possibilita o incremento de 0,22 anos de vida e um custo adicional de R$ 331.544,67, resultando em uma RCEI de R$ 1.472.150 por ano de vida adicional por paciente, quando comparado ao everolimo. Apesar

do impacto das limitações nos resultados apresentados não inviabilizam as conclusões apresentadas. As limitações devidas simulações realizadas no que diz respeito a sobrevida global, sobrevida livre de progressão e a não consideração redução de dose dos tratamentos, foram controladas por meio das análises de sensibilidades utilizadas nos modelos econômicos, uma vez que testam e confirmam os resultados apresentados.

O tratamento que apresentou o maior o impacto orçamentário, considerando o período de 5 anos para pacientes em seguinte linha do tratamento de CCR, foi o cabozantinibe, seguido pelo sunitinibe, tensirolimo, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe e axitinibe. Ao considerar a incorporação do cabozantinibe ao SUS, estima-se um impacto orçamentário de R$ 255.234.395 ao longo de 5 anos (2022 - 2026) na difusão conservadora. E mediante a incorporação do nivolumabe estima-se um impacto orçamentário de R$ 66.324.212 na difusão conservadora. Os dados apresentados devem ser interpretados com cautela devido às limitações e incertezas relacionadas ao modelo, o qual podem apresentar sub ou superdimensionamento da população e consequente custos apresentados, assim como a ocorrência de eventos adversos e internação hospitalar.

Dentre as agências de ATS avaliadas (CADTH; IQWiG; NICE; PBAC; SBU; SIGN; SMC), verificou-se que três recomendaram o uso do cabozantinibe (CADTH, NICE e PBAC) desde que fossem seguidos os critérios de seleção definidos e que ele fosse oferecido com desconto para o sistema de saúde. CADTH, IQWIG, NICE e PBAC recomendaram o uso do nivolumabe desde que o tratamento fosse oferecido com desconto para o sistema de saúde.

Os resultados apresentados devem levar em consideração a qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados. Considerando os resultados da meta-análise em rede, a qualidade da evidência permaneceu entre muito baixa e moderada. Ademais, também se deve considerar o risco de viés dos estudos incluídos, a ausência de ensaios clínicos randomizados comparados em pares diretos e o fato de que algumas evidências de tratamentos são baseadas em um único estudo. Deve ser levado em consideração as limitações apresentadas neste relatório, principalmente com relação ao custo, que pode estar subestimado.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária realizada no dia 09 de junho de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do cabozantinibe e do nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático. Considerou-se que, apesar das evidências de eficácia superiores, os custos do

tratamento do cabozantinibe e do nivolumabe são superiores aos tratamentos já disponibilizados, resultando em RCEI e impacto orçamentário elevados ao SUS.

16. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 60/2021 foi realizada entre os dias 30/06/2021 e 19/07/2021. Foram recebidas 25 contribuições, sendo 15 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e dez pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas).

16.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO CIENTÍFICAS

16.1.1 Perfil dos participantes

Foram recebidas 15 contribuições de cunho técnico-científico, sendo dez de pessoas físicas (66,7%) e cinco de pessoas jurídicas (33,3%) (Quadro 54).

Quadro 54. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 60/2021 de acordo com a origem.

Características	Número absoluto	Porcentual
Pessoa física	10	66,7
Profissional da Saúde	9	60,0
Interessado no tema	1	6,7
Pessoa jurídica	5	33,3
Empresa	1	6,7
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	6,7
Sociedade médica	1	6,7
Grupos/associação/organização de pacientes	2	13,3

Com relação às características demográficas relatadas pelos participantes, 90% são do sexo feminino, predominantemente declarado de cor da pele branca (80 %), na faixa etária de 25 a 39 anos (56%) e da região Sudeste (73%) (Quadro 55).

Quadro 55. Características demográficas relatadas pelos participantes da consulta pública nº 60/2021 por meio do formulário técnico-científico.

Características	Número absoluto	Porcentual
Sexo		
Feminino	9	90,0
Masculino	1	10,0
Cor ou etnia		
Amarelo	0	-
Branco	8	80,0
Indígena	0	-
Pardo	1	10,0
Preto	1	10,0
Faixa etária		

Características	Número absoluto	Porcentual
menor 18	0	-
18 a 24	0	-
25 a 39	5	55,6
40 a 59	4	44,4
60 ou mais	0	-
Regiões brasileiras/País estrangeiro		
Norte	0	-
Nordeste	0	-
Sul	3	20,0
Sudeste	11	73,3
Centro-oeste	1	6,7
País estrangeiro	0	-

16.1.2 Análise das contribuições

Das 15 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, todas as contribuições discordam da recomendação preliminar da Conitec de não incorporação dos medicamentos no SUS. No entanto uma contribuição informou que os campos foram preenchidos de forma aleatória, de modo a não informar se era a favor ou contra a recomendação preliminar da Conitec.

Também foi possível observar que das 15 contribuições do formulário técnico-científico, 11 (73,3 %) trouxeram informações de experiência ou opinião. Os temas mais citados nas contribuições de cunho técnico-científico foram referentes a:

- Melhor efetividade do tratamento;
- Ampliação do acesso aos medicamentos;
- Gestão do processo de incorporação;

As principais abordagens sobre a melhor efetividade do tratamento trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

"Busca pelo melhor tratamento ao paciente"

Profissional da saúde

"Acho um avanço e uma melhoria para pacientes que tem dificuldade para o tratamento e medicação."

Profissional da saúde

"Com o medicamento supervisionado o risco de não adesão é menor."

Profissional da saúde

"É um tratamento e acompanhamento caro mas os benefícios chegam com grandes recompensas."

Profissional da saúde

As principais abordagens sobre a ampliação do acesso aos medicamentos trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

"Não existe tratamento disponível nem para primeira linha no SUS. O tratamento de segunda linha aumenta a sobrevida e já foi incorporado/recomendado em outros países com medicina pública".

Profissional da saúde

"Os pacientes do Sus tem sobrevida menor e maior judicialização, então devem usufruir dessa possibilidade de maior tempo e qualidade de vida"

Profissional da saúde

"Eu acho que deve ser incorporado no SUS. No SUS, não temos opção de 2a linha de tratamento para pacientes com câncer renal metastático, o que acaba levando a menor sobrevida destes pacientes em relação aos pacientes da rede privada."

Profissional da saúde

"Por serem doenças de cunho genético, percebemos o aumento desse tipo de alteração genética que causam condições dolorosas e desfavoráveis ao paciente, que geralmente tem poucas opções de tratamento e alto custo, sendo assim creio ser de extrema importância o anexo dessas terapias ao SUS visto que muitos pacientes não têm condições de pagar um tratamento e a saúde é um direito de todos."

Profissional da saúde

"Dessa forma a abrangência ficará mais efetiva, em vista que terão critérios pré determinados"

Profissional da saúde

"A saúde é um direito de todos e um dever do estado."

Profissional da saúde

"solicita uma avaliação mais criteriosa da CONITEC perante essas duas grandes indicações. É importante frisar que as mais diversas agências internacionais regulatórias como NICE, CADTH, IQWIG e PBAC também recomendam o amplo uso das drogas cabozantinibe e nivolumabe, o que pode ampliar a utilização desses medicamentos para um grande número de pacientes em diversas partes do mundo."

Sociedade médica

As principais abordagens sobre a gestão do processo de incorporação trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

"O custo pode ser minimizado com compra centralizada, distribuição ágil e controle de abusos/fiscalização"

Profissional da saúde

Contribuição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica informou em sua avaliação inicial que *"A terapêutica atual para a doença metastática envolve principalmente imunoterapia, inibidores de tirosino quinase e anti-angiogênicos. No Brasil*

existe uma miscelânea de opções, no entanto muito dessas opções estão desatualizadas e sem comprovação de eficácia. A SBOC defende a incorporação da droga cabozantinibe e nivolumabe para aqueles pacientes com doença avançada que progrediram após terapia de primeira linha"

Quanto à análise da evidência, no documento encaminhado os resultados de efetividade são referentes ao estudo METEOR (avaliou cabozantinibe ou everolimo), CheckMate 025 (avaliou nivolumabe ou everolimo) e quatro metanálises (Amzal et al., 2017; Edwards et al., 2018; Hale et al., 2019 e Wiecek et al., 2016.). Os estudos METEOR e CheckMate 025 fazem parte da atual revisão sistemática apresentada no Relatório da Conitec e referidas revisões foram acessadas durante o processo inicial de busca, mas foram excluídas devido aos critérios de exclusão do presente relatório. No entanto, os estudos de origem que foram incluídas nas revisões sistemáticas citadas fizeram parte do processo de busca do presente relatório de recomendação.

Contribuição do Instituto Lado a Lado pela Vida

O Instituto Lado a Lado pela Vida informou em sua avaliação inicial que "*Quando imaginamos um paciente enfrentando um câncer metastático, tendo poucas opções no Sistema Único de Saúde e novas drogas que oferecem uma performance muito melhor em relação à que está disponível, não podemos pensar apenas no custo."* Adicionalmente é informado:

> *"Se os pacientes tiverem a oportunidade de se tratar com uma terapia inovadora, ter uma sobrevida maior, livre de progressão e com qualidade de vida, poderá executar as tarefas do dia a dia com autonomia e consciência, retomada das atividades físicas, cuidados com a casa, filhos, enfim, ter a sua vida de volta, mesmo sendo por um período curto, significará dar a essa pessoa o direito de se tratar e viver com dignidade... Negar o acesso a essas novas tecnologias a esses pacientes é condená-los a não ter uma opção atualizada e segura de tratamento e consequentemente, uma vida abreviada e sem nenhuma qualidade de vida... Em nome dos pacientes em tratamento do câncer de rim metastático, defendemos, um aprofundamento das discussões sobre a viabilidade da incorporação de novas terapias exemplificamos que, modelos de pagamentos de compartilhamento de riscos – que dividem os custos do tratamento entre indústria e governo – e incentivos à pesquisa clínica - que permitem aos pacientes receber o tratamento gratuitamente, são alternativas cada vez mais aventadas no debate público para custear o sistema... O que precisamos é buscar alternativas e sabemos que ambas as partes envolvidas (Ministério da Saúde e farmacêuticas) estão dispostas e preparadas para um debate mais maduro acerca da viabilidade de trazer as novas tecnologias para esses pacientes que tanto necessitam."*

Quanto à análise da econômica, foi informado que *"... não levam em conta os custos com internação / reinternação e exames que uma droga inferior continuará custando para a qualidade de vida do paciente e para o sistema*

de saúde." Na análise de custo-efetividade do presente relatório de recomendação foram considerados os custos de acompanhamentos conforme progressão da doença e não foram considerados custos de eventos adversos devido à ausência de diferença significativa entre os tratamentos para a ocorrência de evento adverso grave.

Contribuição da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia – Abrale

A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale) quanto à análise da evidência, apresentou resultados de efetividade referentes ao estudo METEOR (avaliou cabozantinibe ou everolimo) e suas subanálises. O estudo METEOR faz parte da atual revisão sistemática apresentada no Relatório da CONITEC, desta forma foi considerado para os resultados apresentados.

Contribuição da Wyeth Indústria Farmacêutica, empresa do Grupo Pfizer

A Wyeth Indústria Farmacêutica, empresa do Grupo Pfizer, encaminhou contribuição sobre a possibilidade de análise do axitinibe como opção de terapia do câncer renal metastático em segunda linha de tratamento, no contexto da atualização das DDT do Carcinoma de Células Renais. Transcrevemos a seguir o trecho desta contribuição:

> *"Nesse sentido, como detentora do registro do axitinibe (Inlyta®), a Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, uma empresa do grupo Pfizer, vem por meio desta, respeitosamente, apresentar informações clínicas (eficácia, efetividade e segurança) e econômicas (preço) do referido medicamento para que esta r. Comissão possa, também, avaliá-lo no contexto das incorporações para o tratamento do câncer renal metastático, em segunda linha."*

O axitibinibe assim como everolimo, pazopanibe, sunitinibe, ipilimumabe e pembrolizumabe foram considerados como comparadores nesta DDT devido à priorização dos especialistas durante a reunião de escopo, na qual foram definidos como medicamentos para avaliação e possível incorporação o cabozantinibe e nivolumabe. Desta forma, não haverá alteração nos aspectos referentes a indicação de incorporação dos medicamentos previamente solicitados. Ressalta-se, entretanto, que a solicitação de avaliação das tecnologias para incorporação pode ser feita por pessoa física ou jurídica seguindo o fluxo preconizado pela Conitec.

Quanto à análise da evidência, o documento encaminhado pela empresa compara os resultados de uma meta-análise em rede que avaliou eficácia e segurança dos tratamentos disponíveis para segunda linha de câncer renal metastático foi publicada em 2017 por El Rassy e colaboradores com os dados do relatório técnico da Conitec. A referida revisão foi acessada durante o processo inicial de busca, mas foi excluída devido aos critérios de exclusão da revisão

sistemática do presente relatório. Os estudos incluídos na referida revisão compreendiam o período de 2007 a 2015 demonstrando a necessidade de atualização da revisão apresentada. Adicionalmente, estes estudos foram acessados e incluídos no presente relatório.

Quanto à análise econômica, o documento encaminhado pela empresa informa que o preço mínimo apresentado no relatório da Conitec é diferente do avaliado pela empresa. Adicionalmente, informou que não ficou claro no relatório submetido em consulta pública, qual o preço utilizado nas análises de custo-efetividade e impacto orçamentário.

Referente ao preço utilizado, cabe ressaltar que a busca realizada pela empresa foi realizada no dia 14 de julho de 2021, sendo verificado um preço mínimo de R$ 230,79 (Governo do estado do Ceará) e máximo de R$ 301,00 (Governo do estado do Rio de Janeiro). No entanto, conforme apresentado no relatório técnico da Conitec, o período de consulta ao Banco de Preços em Saúde foi entre 13 novembro de 2019 e 13 maio de 2021, sendo verificado uma venda de 2.160 unidades ao preço mínimo de R$ 56,30 (Hospital Geral de Santa Maria) e de 3.000 unidades ao preço máximo de R$ 301,00 (Hospital Militar de Área de Porto Alegre). Desta forma, as diferenças apresentadas entre os valores mínimos e máximos é referente ao período de realização da busca no Banco de Preços em Saúde.

Referente ao item que informa *"que não ficou claro no relatório submetido em consulta pública, qual o preço utilizado nas análises de custo-efetividade e impacto orçamentário"*. No parágrafo anterior à tabela 37, na seçãode análise de custo-efetividade, é informado *"... A distribuição do custo dos medicamentos foi uniforme, considerando os valores disponíveis no período avaliado, e do acompanhamento pré ou pós progressão foi uniforme, uma vez que o valor é baseado no SIGTAP e não possui alterações de valores e somente da sua frequência. No cenário base foram considerados os* ***custos mínimos****."* Na análise de impacto orçamentário no parágrafo anterior a tabela 45 é informado *"Os custos dos tratamentos alternativos foram retirados do Banco de Preços em Saúde, para compras públicas administrativas, no período entre 13 de novembro de 2019 a 13 de maio de 2021. O cenário padrão considerou o* ***menor custo*** *observado no respectivo período."* Desta forma, foi informado no relatório técnico da Conitec qual o preço utilizado nas análises de custo-efetividade e impacto orçamentário. Visando maior visibilidade à esta informação foram incluídas duas notas de rodapé no item de custos da análise de custo-efetividade e impacto orçamentário contendo a informação que as análises dos cenários bases são realizadas considerando o menor custo dos tratamentos.

Contribuição da Bristol-Myers Squibb (BMS) – Empresa detentora da tecnologia

A empresa Bristol-Myers Squibb (BMS) apresentou resultados de efetividade referentes ao estudo CheckMate 025 (avaliou nivolumabe ou everolimo) e Meteor (avaliou cabozantinibe ou everolimo). Ressalta-se que os estudos

METEOR e CheckMate 025 fazem parte da atual revisão sistemática apresentada no Relatório da CONITEC, desta forma foram considerados para os resultados apresentados.

Contribuição da Beaufour Ipsen Ltda – Empresa detentora da tecnologia

A empresa Beaufour Ipsen Ltda informou em sua avaliação inicial que *"as opções terapeuticas no SUS ainda estão limitados, e o DDT está desatualizado e deve refletir as novas tecnologias. , Considerando os dados apresentados nesta consulta pública pela Ipsen, acreditamos que seria oportuno uma atualização do DDT, também de acordo com as últimas atualizações de diretrizes nacionais e internacionais. Cabozantinibe vem mostrando eficácia clínica em 1ª e 2ª linhas de tratamento para CCRm com dados de fase III, validados em vários países, diretrizes internacionais e nacionais, e agências de avaliação de tecnologia".* Assim como apresentou a seguinte informação:

> *"O relatório da CONITEC de ago/2019 sobre a incorporação de cabozantinibe citou na página 15, "com relação à segunda linha (ou posteriores) de tratamento do CCRm, considerando os medicamentos disponíveis no SUS, apenas o everolimo é recomendado pelo protocolo da ESMO. O documento acrescenta, ainda, que o tempo de duração do tratamento nesses pacientes é incerto, assim como o benefício do tratamento após progressão da doença, e que a partir da terceira linha é recomendada, inclusive, a participação dos pacientes em ensaios clínicos de novos medicamentos." Importante ressaltar que a Ipsen vem mostrando neste documento as evidências de superioridade de cabozantinibe vs. everolimo, como citado pela CONITEC e adicionalmente outras metanalises em rede que são relevantes para consideração."*

E adicionalmente propôs as seguintes soluções:

> *"Para garantir que os pacientes sejam beneficiados de forma equânime após a incorporação, sugerimos que o governo adquira as medicações por compra centralizada, uma vez que esta estratégia funciona adequadamente com outros antineoplásicos de alto custo já incorporados no SUS.*
>
> *"Um fator importante na composição do preço de um medicamento são os impostos, PIS/COFINS e ICMS totalizando 30% do valor final do medicamento. No modelo de compra centralizada, a exemplo de outros produtos, ocorre a desoneração destes impostos. Isso leva a uma economia ao Ministério da Saúde. , Por fim, com o objetivo de reduzir a razão de custo-efetividade incremental, que já está dentro da média usual quando comparada às doenças raras, e o impacto orçamentário, a Ipsen protocolou uma proposta comercial diferenciada (proposta comercial enviada no dia 14/09/20 NUP 25000.051668/2020-06) para que o MS seja capaz de fornecer mais uma opção de tratamento que pode melhorar a vida de pacientes com CCRm. Essa proposta leva à redução de gasto significativo em cinco anos, algo que pode viabilizar a incorporação e a*

possibilidade de mais de uma opção terapeutica para os pacientes. A Ipsen espera com esta contribuição clínica e econômica adicional, muito respeitosamente, auxiliar no gerenciamento do orçamento para incorporação de tratamentos inovadores. Com essa proposta, nos comprometemos a proporcionar aos pacientes o direito de acesso ao melhor tratamento possível e a apoiar os princípios da Universalidade, Equidade e Integralidade do Sistema Único de Saúde."

Quanto à análise de evidência, foi encaminhado uma revisão sistemática elaborada pela respectiva empresa, na qual foram incluídos dados do Estudo METEOR e 4 revisões sistemáticas (Amzal et al, 2017; Edwards et al, 2018; Hale et al 2018; Wiecek et al 2016) e adicionalmente foi realizada uma atualização e foram identificadas mais 4 revisões sistemáticas (Tremblay et al, 2019; Karner et al, 2019; Proskorovsky et al, 2018; Porta et al, 2019), assim como foram apresentadas evidencias de estudos observacionais. O estudo METEOR faz parte da atual revisão sistemática apresentada no Relatório da CONITEC, no entanto as referidas revisões e estudos observacionais foram acessadas durante o processo inicial de busca, mas foram excluídas devido aos critérios de exclusão do presente relatório. No entanto os estudos de origem que foram incluídas nas revisões sistemáticas foram incluídos no presente relatório de recomendação.

Quanto à análise econômica, a empresa apresentou um panorama dos gastos atuais no tratamento do CCR e afirmou ainda que o valor da APAC para tratamento quimioterápico cobre menos de 10% do real valor dos medicamentos incorporados. Adicionalmente foram apresentados alguns pontos de atenção, conforme transcrição a seguir:

"Na seção de custos o relatório da CONITEC aponta o custo unitário dos tratamentos, entretanto, não há clareza sobre a metodologia aplicada no cálculo dos valores."

Na seção de custos da análise de custo-efetividade é informado que "*O custo dos medicamentos levou em consideração a dose recomendada de administração e frequência de uso, assim como considerou a forma de apresentação disponíveis para compra conforme o registro do BPS."* assim como informa que *"o racional dos exames e sua respectiva frequência foi adaptada da Portaria Nº 1.440, de 16 dezembro de 2014, assim como foram incluídos exames para acompanhar a função renal e hepática devido a potenciais eventos adversos dos tratamentos avaliados considerando a opinião de especialistas."* Desta forma, é relatado que o custo unitário apresentado na tabela 35 da origem ao custo por ciclo apresentado na tabela 37, conforme dose recomendada de administração.

"O modelo construído não considera custos com o manejo de efeitos colaterais, e como é de conhecimento, eventos adversos imuno-relacionados podem exigir tratamento prolongado com imunossupressão, que trazem riscos próprios para a saúde e morbidade associada, além de impacto econômico para o sistema de saúde no tratamento específico dos eventos experimentados. Dessa forma, os custos diretos médicos tendem a estar subestimados, uma vez que não foram considerados os custos com o diagnóstico e tratamento dos

eventos adversos immuno-relacionados que ocorrem com o uso de nivolumabe, por exemplo. O infliximabe, por exemplo, é um imunossupressor muito utilizado no manejo destas toxicidades e apresenta um custo de R$ 7.408,16 por aplicação, considerando um paciente de 70kg. Esta é uma limitação importante, que impacta nas razões de custo-efetividade evidenciadas pelo modelo"

O custo para a ocorrência de eventos adversos não foram considerados na análise de custo-efetividade devido à ausência de diferença significativa entre os tratamentos avaliados nas metanálises em rede, conforme apresentado na revisão sistemática. Adicionalmente, a empresa fez os seguintes apontamentos:

"O objetivo desta seção é destacar as limitações das avaliações econômicas (custo-efetividade e impacto orçamentário), bem como lançar uma visão estratégica do que hoje já é gasto no tratamento do CCRm de forma desorganizada no sistema. A Ipsen protocolou uma proposta comercial diferenciada (proposta comercial enviada no dia 14/09/20 NUP 25000.051668/2020-06 e reforçado na consulta pública nº 60/2021) para que o MS seja capaz de fornecer mais uma opção de tratamento que pode melhorar a vida de pacientes com CCRm."

"Ipsen discorda completamente com a estimativa de peso para paciente com 60kg, pois outros relatórios de recomendação para incorporação (ATS), inclusive CONITEC e NICE, de nivolumabe, assumiram 70kg por paciente. O gráfico de tornado (Figura 8) comparando cabozantinibe e nivolumabe mostra a importância de peso corporal (kg) na 3ª linha) da análise de sensibilidade. Dito isso, essas premissas (sem referência) podem gerar incertezas sobre a análise de custo-efetividade feito pela CONITEC. É importante destacar que o peso médio considerado no modelo econômico deve ser de 70 kg, conforme abordado no relatório do relatório 541 da CONITEC e o NICE"

Considerando estes itens a empresa elaborou e apresentou uma nova análise econômica, o valor do cabozantinibe diário foi ajustado no modelo de acordo a submissão de preço para esta comissão para viabilizar um desconto para uma eventual padronização no SUS. Comparado com o everolimo e nivolumabe a RCEI por QALY ganho foi de R$ 240.524 e dominante e a RCEI por anos de vida ganho foi de R$ 184.283 e dominante, conforme apresenta o Quadro 56.

Quadro 56. Análise de custo-efetividade apresentada pela empresa.

Tecnologias	Custo total (R$)	AV	RCEI	QALY	RCEI
Cabozantinibe	182.690	2,561	-	0,977	-
Nivolumabe	188.460	2,243	Dominante	0,635	Dominante
Everolimo	83,481	2,023	240,524	0,524	184.283

Além desta análise, foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariadas para construir os diagramas de tornado e para identificar a magnitude do impacto dos principais parâmetros utilizados nas RCEIs. No entanto, a análise de sensibilidade mostrou que as alterações dos principais parâmetros não foram capazes de alterar drasticamente a RCEI; enquanto o custo do cabozatinibe foi o mais impactante na análise de sensibilidade. Os resultados obtidos nesta análise de sensibilidade para a comparação de cabozantinibe versus nivolumabe e everolimo são apresentados, respectivamente, pelos gráficos de tornado a seguir:

Figura 32. Gráfico de tornado comparando cabozantinibe e everolimo

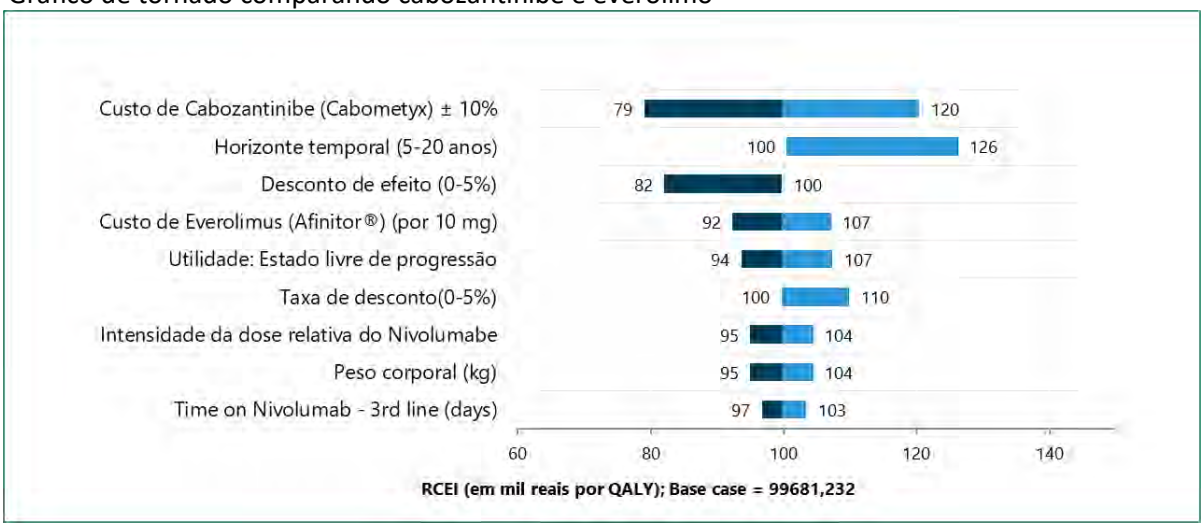
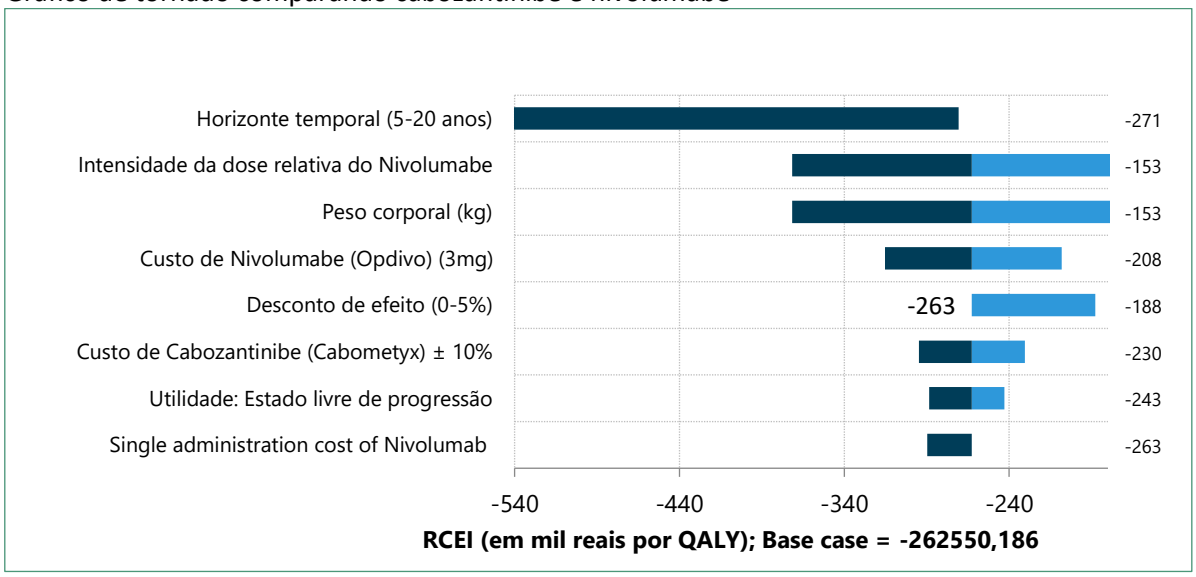


Figura 33. Gráfico de tornado comparando cabozantinibe e nivolumabe



Desta forma, a empresa concluiu que é importante reforçar que este investimento resulta em um benefício clínico significativo para o paciente, resultando em maior sobrevida global, resposta clínica, resposta parcial ao tratamento e

doença estável. Assim o cabozantinibe mostra-se uma opção terapêutica para o tratamento de segunda linha para indivíduos adultos com carcinoma de células renais metastático.

Considerando estes itens foi realizada uma nova análise econômica, considerando a proposta comercial NUP 25000.051668/2020-06 e sob o peso de 70 kg dos pacientes. Na análise para anos de vida, foi verificado que o everolimo e cabozantinibe foram os tratamentos não dominados, de forma que o cabozantinibe apresenta uma RCEI de R$ 379.381,16 por ano de vida adicional quando comparado ao everolimo (Quadro 57). Na análise para anos de vida ajustados pela qualidade, foi verificado que o everolimo e cabozantinibe foram os tratamentos nãos dominados, de forma que o cabozantinibe apresenta uma RCEI de R$ 583.269,26 por ano de vida ajustado pela qualidade adicional quando comparado ao everolimo.

Quadro 57. Análise de custo-efetividade apresentada adicional para anos de vida.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI	Resultado
Everolimo	13.016,46		1,95			Não dominado
Axitinibe	48.404,91	35.388,45	2,02	0,07	531.643,43	Dominado estendido
Pazopanibe	87.980,79	39.575,88	1,84	- 0,18	- 223.186,60	Dominado
Sorafenibe	115.851,62	67.446,71	1,75	- 0,26	- 256.143,14	Dominado
Cabozantinibe	144.375,20	131.358,74	2,29	0,35	379.381,16	Não dominado
Tensirolimo	157.905,00	13.529,79	1,80	- 0,50	- 27.228,55	Dominado
Sunitinibe	166.388,99	22.013,78	1,93	- 0,36	- 61.130,46	Dominado
Lenvatinibe associado a everolimo	187.533,84	43.158,64	2,13	- 0,16	- 267.155,48	Dominado
Nivolumabe	241.837,24	97.462,04	2,20	- 0,10	- 978.776,62	Dominado

Quadro 58. Análise de custo-efetividade apresentada adicional para anos de vida ajustados pela qualidade.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI	Resultado
Everolimo	13.016,46		1,15			Não dominado
Axitinibe	48.404,91	35.388,45	1,20	0,04	817.026,05	Dominado estendido
Pazopanibe	87.980,79	39.575,88	1,08	-0,12	-343.190,87	Dominado

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI	Resultado
Sorafenibe	115.851,62	67.446,71	1,03	-0,17	-395.053,84	Dominado
Cabozantinibe	144.375,20	131.358,74	1,38	0,23	583.269,26	Não dominado
Tensirolimo	157.905,00	13.529,79	1,06	-0,32	-41.867,17	Dominado
Sunitinibe	166.388,99	22.013,78	1,14	-0,23	-93.994,12	Dominado
Lenvatinibe associado a everolimo	187.533,84	43.158,64	1,27	-0,11	-410.755,43	Dominado
Nivolumabe	241.837,24	97.462,04	1,29	-0,09	-1.102.603,37	Dominado

Quanto à análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada pela empresa, no caso de cabozantinibe e a análise de impacto orçamentário, foram feitos diferentes cenários dependendo a difusão de quimioterapia e tratamento alternativo (cabozantinibe). O impacto orçamentário variou entre R$ 21M e 83M dependendo a penetração do mercado, considerando o desconto oferecido caso a compra fosse centralizada. Referente à análise apresentada pela cabe ressaltar que foi realizada considerando 12 ciclos anuais, quanto o correto seria a apresentação de 13 ciclos anuais, uma vez que cada ciclo é composto por 28 dias. Adicionalmente, o modelo é calculado considerando uma sobrevida de 12 meses para todos os pacientes (independente do tratamento) fato que leva a uma subestimação do custo do tratamento, uma vez que conforme apresentado na análise de custo-efetividade a sobrevida e consequente período de tratamento dos pacientes tratados com cabozantinibe é superior ao tratamento atualmente disponível no SUS.

Desta forma, foi realizada uma nova AIO considerando o novo custo de tratamento apresentado pela indústria. A análise para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do cabozantinibe no cenário proposto – considerando a difusão conservadora - foi verificado custo adicional de R$ 110.956.095. Nas difusões otimista 1, 2, 3 e 4, verificou-se impacto incremental de R$ 822.536.000, R$ 332.868.284, R$ 443.824.378 e R$ 311.486.028, respectivamente, no período de cinco anos (Quadro 59).

Quadro 59. Resultados da análise de impacto orçamentário do cabozantinibe (caso-base).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	7.597.796	15.767.387	25.489.113	35.806.536	46.711.529	131.372.361
Impacto orçamentário	3.784.748	11.817.179	21.401.745	31.588.866	42.363.557	110.956.095

Difusão otimista 1						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	79.508.000	161.876.000	187.473.000	193.765.000	199.914.000	822.536.000
Impacto orçamentário	75.694.952	157.925.792	183.385.632	189.547.330	195.566.028	802.119.734
Difusão otimista 2						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	15.167.291	39.401.746	68.292.602	98.984.268	131.438.643	353.284.550
Impacto orçamentário	11.354.243	35.451.538	64.205.234	94.766.598	127.090.671	332.868.284
Difusão otimista 3						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	18.952.038	51.218.925	89.694.347	130.573.134	173.802.200	464.240.644
Impacto orçamentário	15.138.990	47.268.717	85.606.979	126.355.464	169.454.228	443.824.378
Difusão otimista 4						
Cenário Atual	3.813.048	3.950.208	4.087.368	4.217.670	4.347.972	20.416.266
Cenário Proposto	26.521.534	55.248.835	71.335.521	83.193.369	95.603.036	331.902.294
Impacto orçamentário	22.708.486	51.298.627	67.248.153	78.975.699	91.255.064	311.486.028

Quanto a aspectos gerais, os quais constituem aspectos gerais relevantes, mas não influenciam o conteúdo do presente relatório, a empresa apresentou as seguintes considerações:

> *"Diante da análise proposta é pouco razoável afirmar que o valor atualmente ressarcido é suficiente para a cobertura dos tratamentos demandados e, o argumento da CONITEC, que afirma que as instituições tem livre gestão sobre seu orçamento, podendo custear tratamentos não incorporados e/ou disponibilizados de forma centralizada, fere o princípio da designação do valor codificado para situações tumorais específicas, já que estimula que as instituições valham-se de potenciais economias de outras patologias oncológicas que subsidiariam a assistência de outro tipo de câncer."*

16.2 CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO

16.2.1 Perfil dos participantes

Foram recebidas 10 contribuições de cunho técnico-científico, sendo nove de pessoas físicas (90 %) e uma de pessoa jurídica (10 %) (Quadro 60).

Quadro 60. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 60/2021 de acordo com a origem.

Características	Número absoluto	Porcentual
Pessoa física	9	90,0
Paciente	1	10,0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1	10,0
Profissional de saúde	5	50,0
Interessado no tema	2	20,0
Pessoa jurídica	1	10,0
Grupos/associação/organização de pacientes	1	10,0

Com relação às características demográficas relatadas pelos participantes, 44,4 % são do sexo feminino, predominantemente declarado de cor da pele branca (66,7 %), na faixa etária de 25 a 39 anos (55,6 %) e da região Sudeste (40,0 %) (Tabela 4).

Quadro 61. Características demográficas relatadas pelos participantes da consulta pública nº 60/2021 por meio do formulário técnico-científico.

Características	Número absoluto	Porcentual
Sexo		
Feminino	4	44,4
Masculino	5	55,6
Cor ou etnia		
Amarelo	1	11,1
Branco	6	66,7
Indígena	0	-
Pardo	2	22,2
Preto	0	-
Faixa etária		
menor 18	0	-
18 a 24	0	-
25 a 39	5	55,6
40 a 59	4	44,4
60 ou mais	0	-
Regiões brasileiras/País estrangeiro		
Norte	0	-

Características	Número absoluto	Porcentual
Nordeste	1	10,0
Sul	1	10,0
Sudeste	4	40,0
Centro-oeste	4	40,0
País estrangeiro	0	-

16.2.2 Análise das contribuições

Das 10 que contribuições de experiência e opinião recebidas, todas as contribuições discordam da recomendação preliminar da Conitec de não incorporação dos medicamentos no SUS, destas apenas uma apresentou documentos suplementares para avaliação. Os temas mais citados nas contribuições de cunho técnico-científico foram referentes a:

- Melhor efetividade do tratamento;
- Ampliação do acesso aos medicamentos;

As principais abordagens sobre a melhor efetividade do tratamento trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

> *"cabozantinibe e nivolumabe - positivo: melhora dos sintomas e aumento do tempo de vida dos pacientes. Negativo: com o cabozantinibe a fadiga e inapetência... facilidades: cabozantinibe: via oral, nivolumabe: poucos efeitos colaterais*
>
> *Sunitinibe, pazopanibe, ipilimumabe, positivo: melhora da qualidade de vida, dos sintomas e aumento do tempo de vida. Negativo: diarréia; fadiga; inapetência e alterações cutâneas"*
>
> Profissional da saúde

> *"o tratamento do carcinoma renal no SUS está desatualizado. Poucos serviços têm disponível sunitinibe ou, Pazopanibe. A imunoterapia é uma necessidade para estes pacientes. É inconcebível, antiético e desumano oferecer interferon para estes pacientes. Lamentável a postura da CONITEC de julgar com viés de impacto orçamentário o que o paciente oncológico mais necessita que é ganho de sobrevida global e qualidade de vida."*

Profissional da saúde

Ampliação do acesso aos medicamentos:

> "O tratamento do câncer de rim está defasado no sus. As opções disponíveis atualmente são ineficazes e desatualizadas. Cabozantinibe e nivolumab ese apresentam como melhores alternativas para ganho De sobrevida dos pacientes"

Profissional da saúde

> *"a modernização da DDT, elaborada em 2014, deve ser acompanhada da disponibilização de novas alternativas terapêuticas para os pacientes, em especial aquelas que demonstram ganho de tempo e qualidade de vida, aspectos prioritários para quem convive com a doença. Isso principalmente entendendo que, com as diretrizes atuais, o paciente de câncer de rim que não responde à primeira linha de tratamento, não possui efetivas alternativas, acabando muitas vezes por retornar ao seu tratamento inicial. Isso ocorre pela falta de uma segunda linha de tratamento na DDT e por isso apoiamos o debate aberto acerca da inclusão de uma segunda linha."*

Instituto Oncoguia

Adicionalmente, o Instituto Oncoguia apresentou a seguinte observação *"Levando em consideração que o orçamento do Ministério da Saúde é restrito, entendemos a importância de avaliações complementares, levando em consideração o benefício gerado, os custos evitados por intercorrências, custo utilidade, minimização de custo, custo benefício e custo de se prevenir um evento (COPE). Nesse sentido, gostaríamos de compartilhar outros estudos que embasam as informações contidas nesta contribuição".* Os estudos encaminhados foram elaborados considerando dados de efetividade baseados em estudos originais, desta forma possuem capacidade inferior de extrapolação dos dados conforme o apresentado por meio da revisão sistemática em rede do presente relatório. Com relação aos custos dos estudos apresentaram são da perspectiva do sistema suplementar de saúde do Brasil ou foram realizados em outros países, não se aplicando a forma de financiamento do Sistema Único de Saúde.

16.2.3 Avaliação global das contribuições

Os participantes da CP nº 60/2021 realizada entre os dias 30/06/2021 e 19/07/2021 discordam da recomendação preliminar da Conitec de não incorporação do Cabozantinibe ou nivolumabe. As contribuições técnico-científicas e de

relato de experiência destacam como motivos de discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec, principalmente, as questões de falta de opções de tratamento e ressaltam que os tratamentos avaliados para incorporação são mais efetivos do que os atualmente disponíveis no SUS.

A empresa fabricante do cabozantinibe encaminhou um extenso material contemplando uma nova avaliação da evidência, avaliação econômica e AIO. As evidências trazidas pela empresa não alteram os resultados apresentados de efetividade do tratamento, uma vez que possuem resultados com a mesma tendência aos contidos neste relatório. As avaliações econômicas tiveram como foco a proposta de compara apresenta pela empresa, a qual propõe compra centralizada, e reduz o custo do tratamento para R$ 11.000,00 por ciclo. Frente a essa informação foi realizada uma análise de custo-efetividade adicional com a proposta encaminhada, de forma que os tratamentos não dominados foram everolimo e cabozantinibe (na análise inicial foram considerados não dominado everolimo, axitinibe, nivolumabe e cabozantinibe). A AIO no cenário base apresentou um impacto incremental de R$ 110.956.095, demonstrando uma redução de R$ 144.278.300 da análise que não considerada a proposta de custo da empresa. Vale ressaltar que os resultados da ACE e AIO estão condicionados a proposta encaminhada pela empresa, ou seja, de forma a compra ser centralizada pelo MS.

17. RECOMENDAÇÃO FINAL

Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária realizada no dia 05 de agosto de 2021, deliberaram por unanimidade pela não incorporação do cabozantinibe e do nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático. O Plenário entendeu que a consulta pública não agregou informações adicionais ao relatório que pudessem alterar a recomendação preliminar, já que não foram enviados estudos que alterassem as evidências científicas apresentadas ou propostas de preço que justificassem sua incorporação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 657/2021.

18. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 58, DE 1º DE SETEMBRO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o cabozantinibe e nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático.

Ref.: 25000.081735/2021-90, 0022439755.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o cabozantinibe e nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico http://conitec.gov.br/.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

REFERÊNCIAS

1. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. European urology. 2015;67(1):85-97.

2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.

3. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012;23(4):973-80.

4. Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(1):10-7.

5. Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. Cancer J. 2013;19(4):324-32.

6. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(18):1968-76.

7. Liao L, Testa JR, Yang H. The roles of chromatin-remodelers and epigenetic modifiers in kidney cancer. Cancer Genet. 2015;208(5):206-14.

8. Piva F, Santoni M, Matrana MR, Satti S, Giulietti M, Occhipinti G, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(9):1201-10.

9. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64.

10. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. Curr Mol Med. 2004;4(8):855-68.

11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Jama. 2013;309(14):1460.

12. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.

13. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPd, Rivitti-Machado MCdM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais brasileiros de dermatologia. 2018;93:323-31.

14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. European urology. 2015;67(3):519-30.

15. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010;7(5):245-57.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

18. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2019 [Available from: http://ghdx.healthdata.org/.

19. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. Sao Paulo Medical Journal. 2002;120:163-4.

20. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013;27(4):357-64.

21. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. International journal of molecular sciences. 2020;21(9):3378.

22. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(4):798-811.

23. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(3):801-7.

24. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(9):2235-44.

25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.

26. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? The Journal of urology. 2008;180(4):1262-6.

27. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.

28. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. National Cancer Institute Bethseda, MD; 2013.

29. Barbosa GdS, Lima Rd, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). Cadernos Saúde Coletiva. 2012;20:537-40.

30. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.

31. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1331-4.

32. Brasil. PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. In: Saúde MdSSdAà, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

33. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2019;125(14):2400-8.

34. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. J Urol. 2012;187(1):48-53.

35. Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(7):6343-50.

36. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68(4):737-40.

37. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2012;12(3):464-74.

38. Stakhovsky O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. Arch Esp Urol. 2013;66(1):4-15.

39. Londoño DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. Perm J. 2013;17(3):4-7.

40. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995;13(4):254-61.

41. Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. The Value of Histologic Subtyping on Outcomes of Clear Cell and Papillary Renal Cell Carcinomas: A Meta-analysis. Urology. 2010;76(4):889-94.

42. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. BJU international. 2014;113(6):854-63.

43. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. Virchows Arch. 2012;461(1):13-26.

44. Aribaş BK, Arda K, Aktaş E, Ciledağ N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma. 2011;58(2):146-52.

45. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. Diagn Cytopathol. 1996;14(1):14-9.

46. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. Int Braz J Urol. 2015;41(1):15-25.

47. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol. 2004;171(5):1802-5.

48. Erdoğan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. International journal of clinical practice. 2004;58(4):333-6.

49. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

50. Pompeo A, Martins A, Souza Jr A, Abrantes A, Buzaid A, Dubeux A. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. Sociedade Brasileira de Urologia: projeto diretrizes2006.

51. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology. 2012;262(3):781-5.

52. Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011;43(3):687-90.

53. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. Apmis. 2016;124(6):433-5.

54. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.

55. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 8th Edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors2016.

56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53(9):2002-7.

57. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

58. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19(6):1649-57.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.

60. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3316-22.

61. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. British journal of cancer. 2013;109(1):147-53.

62. Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2011;137(5):887-96.

63. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. BJU international. 2010;105(3):359-64.

64. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. European urology. 2015;67(4):683-9.

65. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. Annals of surgical oncology. 2012;19(7):2380-7.

66. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2014;16(12):1043-50.

67. Marincola FM, White DE, Wise AP, Rosenberg SA. Combination therapy with interferon alfa-2a and interleukin-2 for the treatment of metastatic cancer. J Clin Oncol. 1995;13(5):1110-22.

68. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. Lancet (London, England). 2016;387(10021):894-906.

69. Serafini P, Pires B, Lemmer T, Bueno A, Mello A, Stefani S. Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil. 2020.

70. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009.

71. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep. 2013;15(2):76-82.

72. S R, B.K N, S.K R, R.K R. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015;15(1):37--47.

73. L W. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(15):e531.

74. T.K C, B.J E, T P, D C, Q.C R, C S, et al. Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). J Clin Oncol. 2014;32(15).

75. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Annals of Oncology. 2014;25(8):1603--8.

76. T.K C, B E, T P, D C, Y L, D L, et al. A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR). BJU international. 2013;112:4-.

77. Brasil. PORTARIA Nº 91, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018. 2018.

78. R.J M, S.S T, B E, S O, H.J H, D.F M, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with \textgreater 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6).

79. R M, S T, B E, M C, S O, H H, et al. Long-term follow-up of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): The phase 3 Check Mate 025 trial. Kidney Cancer. 2020;4:S31--S2.

80. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):617-.

81. LTDA BIF. CABOMETYX® - BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. São Paulo.

82. Ltda. B-MSF. OPDIVO® - Bula para o Profissional de Saúde.

83. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

84. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.

85. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Saúde Md, editor. Brasilia: Ministério da Saúde; 2014.

86. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasilia: Mnistério da Saúde; 2013.

87. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

88. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

89. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

90. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

91. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

92. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

93. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

94. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

95. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

96. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

97. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

98. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

99. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

100. Grünwald V, Bergmann L, Goebell PJ, Strauss A, Meiler J, Hartmann A, et al. A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e16097-e.

101. Ryan CW, Vuky J, Chan JS, Chen Z, Beer TM, Nauman D. A phase II study of everolimus in combination with imatinib for previously treated advanced renal carcinoma. Invest New Drugs. 2011;29(2):374-9.

102. Retz M, Bedke J, Bogemann M, Grimm MO, Zimmermann U, Muller L, et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:37-45.

103. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

104. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

105. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

106. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(25):2765-72.

107. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015;33(18):2013-20.

108. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(8):760-7.

109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):125-34.

110. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.

111. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009;27(27):4469-74.

112. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883-95.

113. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;119(6):663-9.

114. R.J M, B E, D.F M, S G, H.J H, S S, et al. CheckMate 025: A randomized, open-label, phase Ill study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international. 2015;116:17-.

115. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

116. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

117. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009;15(5):395-400.

118. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

119. Cranmer H, Shields GE, Bullement A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. Journal of medical economics. 2020;23(10):1176-85.

120. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2008;26(22):3763-9.

121. Liviu Preda A, Galieta Mincă D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. J Med Life. 2018;11(4):306-11.

122. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

124. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.

125. Brasil. MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA. In: SAÚDE MDS-SDAÀ, editor. Brasilia2013.

126. Página Inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

127. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

128. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

129. Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/.

130. Página Inicial da CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/.

131. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

132. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

Quadro 62. Estudos excluídos após leitura de texto completo.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Aggarwal et al, 2019	RENAVIV: A randomized phase III, double-blind, placebo-controlled study of pazopanib with or without abexinostat in patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Ahrens et al 2018	A randomised phase II study of nivolumab plus ipilimumab versus standard of care in previously untreated and advanced non-clear cell renal cell carcinoma (SUNIFORECAST)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Ahrens et al 2020	A randomized phase II study of nivolumab plus ipilimumab versus standard of care in previously untreated and advanced non-clear cell renal cell carcinoma (suniforecast)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Alam et al, 2012	Progression free survival vs overall survival: An example from randomised phase III trial with axitinib (AXIS) in metastatic renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Albiges et al, 2018	Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the NIVOREN GETUG-AFU 26 study	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Albiges et al, 2018	TiNiVo: A phase ib dose escalation trial of tivozanib and nivolumab in renal cell carcinoma	População (participantes previamente tratados e tratados no mesmo grupo)
Albiges et al, 2019	Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Alekseev et al, 2015	RECORD-4 multicenter phase 2 trial of second-line everolimus (EVE) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Pooled anti-VEGF cohort subanalysis	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Alva et al 2016	KEYNOTE-361: Randomized phase III study of pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial carcinoma	População (participantes com câncer de bexiga)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Amin et al 2014	Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Amin et al 2018	Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Andrew et al, 2012	Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 RECORD-1 trial	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Andrew et al, 2013	Survival prediction in everolimus-treated patients with metastatic renal cell carcinoma incorporating tumor burden response in the RECORD-1 trial	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Antonia et al, 2016	Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial	População do estudo (tumores solidos)
Argyropulo-Palme et al 2015	Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review of UK Real World Data	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Argyropulo-Palmer et al 2015	Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review of UK Real World Data	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Arranz Arija et al, 2017	SPAZO2 (SOGUG): Comparative effectiveness of everolimus (Ev) vs axitinib (Ax) as second-line after first-line pazopanib (1stPz) in metastatic renal carcinoma (mRC)	Tipo de estudo (estudo observacional)
Atkins et al 2017	IMmotion150: A phase II trial in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and folbaixoing atezo or sunitinib (sun)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Atkins et al, 2013	Phase II randomized study of dalantercept in combination with axitinib compared to axitinib alone as second-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (Dart)
Atkins et al, 2014	A two-part phase 2 randomized study of dalantercept and axitinib versus placebo plus axitinib in advanced renal cell carcinoma: Results from the part 1 dose escalation cohorts	População do estudo duplicada (Dart)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Bamias et al, 2019	The combination of bevacizumab/Tensirolimo after first-line anti-VEGF therapy in advanced renal-cell carcinoma: a clinical and biomarker study	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Barthelemy et al, 2019	TiNivo: Tivozanib combined with nivolumab results in prolonged progression free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final results	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Beaumont et al, 2009	Results from additional analyses of patient reported outcomes in RECORD-1 - A randomized trial of everolimus with metastatic renal cell carcinoma patients	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Bergerot et al, 2020	A phase i trial to assess the biologic effect of CBM588 (Clostridium butyricum) in combination with nivolumab plus ipilimumab (nivo/ipi) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Bergmann et al, 2014	Interim analysis of a non-interventional study evaluating the quality of life in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma with everolimus (EVERPRO)	Tipo de estudo (estudo observacional)
Bergmann et al, 2017	Outcomes based on age in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib (cabo) vs everolimus (eve) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Blank et al, 2012	Safety and efficacy of everolimus in patients with non-clear cell renal cell carcinoma refractory to VEGF-targeted therapy: Subgroup analysis of REACT	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Blesius et al, 2013	Are tyrosine kinase inhibitors still active in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with a tyrosine kinase inhibitor and everolimus? Experience of 36 patients treated in France in the RECORD-1 trial	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Bracarda et al, 2010	Randomized, placebo-controlled, phase 3 study of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Subgroup analysis of patients intolerant of prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therap	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Bracarda et al, 2012	Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: A RECORD-1 subgroup analysis	População do estudo duplicada (RECORD-1)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Bracarda et al, 2015	REACT expanded-access program in patients with metastatic renal cell carcinoma: Real-world data from a European subanalysis	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Bracarda et al, 2017	Efficacy of cabozantinib vs everolimus in advanced renal cell carcinoma with bone metastases: Results from the phase 3 METEOR study	População do estudo duplicada (METEOR)
Brown et al, 2019	A retrospective study to evaluate real-world clinical outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with Ipilimumab and Nivolumab	Tipo de estudo (estudo observacional)
Calvo et al, 2010	Everolimus (EVE) in record-1 elderly patients (PTS) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) and management of related adverse events (AES)	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Calvo et al, 2010	Phase 3 record-1 study of everolimus in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Subgroup analysis of patients (PTS) with 1 versus 2 prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapies	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Calvo et al, 2012	Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Cella et al, 2011	Time to deterioration (TTD) in patient-reported outcomes in phase 3 axis trial of axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Cella et al, 2013	Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Phase III (AXIS) trial	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Cella et al, 2016	Quality of life (QoL) in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib vs everolimus for advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Cella et al, 2018	Quality of life outcomes for cabozantinib versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: METEOR phase III randomized trial	População do estudo duplicada (METEOR)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Chahoud et al 2020	Nivolumab for the Treatment of Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC): A Single-Institutional Experience and Literature Meta-Analysis	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Chahoud et al, 2018	Nivolumab (nivo) for patients (pts) with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): A single-institution experience	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Choueiri et al, 2013	A phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR)	População do estudo duplicada (METEOR)
Choueiri et al, 2014	Phase 3 randomized study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with clear cell renal cell carcinoma (METEOR)	População do estudo duplicada (METEOR)
Choueiri et al, 2015	A phase Ib dose-escalation study of TRC105 (anti-endoglin antibody) in combination with axitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma	População (os participantes foram submetidos de 1 a 6 terapias previas)
Choueiri et al, 2015	Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma	População do estudo duplicada (METEOR)
Choueiri et al, 2015	TRAXAR study: A randomized phase 2 trial of axitinib and TRC105 versus AXitinib alone in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População (os participantes foram submetidos de 1 a 6 terapias previas)
Choueiri et al, 2016	Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial	População do estudo duplicada (METEOR)
Choueiri et al, 2016	Overall survival (OS) in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (Cabo) versus everolimus (Eve) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Choueiri et al, 2016	Phase 2 study of investigational TORC1/2 inhibitor TAK-228 and TAK-228 plus investigational PI3Kaselective inhibitor TAK-117 versus everolimus in adults with advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma (ccRCC) that has progressed on VEGF-target	Intervenção (comparador não elegivel)
Choueiri et al, 2016	TRAXAR study: a randomized phase 2 trial of axitinib and TRC105 versus axitinib alone in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População (os participantes foram submetidos de 1 a 6 terapias previas)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Choueiri et al, 2018	A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with cabozantinib vs sunitinib in patients with previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC; CheckMate 9ER)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Choueiri et al, 2018	A phase Ia/IIb trial of the CXCR4 inhibitor X4P-001 and nivolumab for advanced renal cell carcinoma (RCC) that is unresponsive to nivolumab monotherapy	Intervenção (comparador não elegivel)
Choueiri et al, 2019	An Open Label Phase Ib Dose Escalation Study of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) with Axitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma	População (os participantes foram submetidos de 1 a 6 terapias previas)
Choueiri et al, 2019	An Open Label Phase Ib Dose Escalation Study of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) with Axitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Choueiri et al, 2019	Results of the phase II TRAXAR study: A randomized phase II trial of axitinib and TRC105 (TRAX) versus axitinib (AX) alone in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População (os participantes foram submetidos de 1 a 6 terapias previas)
Choueiri et al, 2020	A phase 3 study (COSMIC-313) of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab in patients with previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) of intermediate or poor risk	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Choueiri et al, 2020	A phase III study (COSMIC-313) of cabozantinib (C) in combination with nivolumab (N) and ipilimumab (I) in patients (pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) of intermediate or poor risk	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Cosgriff et al, 2015	RECORD-4: A multicenter phase 2 trial of second-line everolimus (EVE) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Cosgriff et al, 2016	RECORD-4 multicenter phase 2 trial of second-line everolimus (EVE) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Anti-VEGF cohort subanalysis	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Cosgriff et al, 2016	RECORD-4 phase 2 trial of second-line everolimus (EVE) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final OS analysis	Tipo de estudo (estudo de braço único)
De Giorgi et al, 2019	Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme	Tipo de estudo (estudo observacional)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
De Liano et al, 2018	Cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Data from UK expanded access program (EAP)	População do estudo duplicada (METEOR)
De Liano et al, 2018	Cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Real world experience from the UK	População do estudo duplicada (METEOR)
Diab et al 2017	A phase 1/2 study of a novel IL-2 cytokine, NKTR-214, and nivolumab in patients with select locally advanced or metastatic solid tumors.	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Diab et al 2017	PIVOT-02: A phase 1/2, open-label, multicenter, dose escalation and dose expansion study of NKTR-214 and nivolumab in patients with select, locally advanced or metastatic solid tumor malignancies	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Donskov et al, 2020	Outcomes based on age in the phase III METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (METEOR)
Drake et al, 2013	Survival, safety, and response duration results of nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in a phase I trial in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Long-term patient folbaixo-up	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Duran et al, 2019	Analysis of overall survival (OS) based on early tumor shrinkage in the phase III METEOR study of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Eichelberg et al, 2012	Phase III randomized sequential open-label study to evaluate efcacy and safety of sorafenib (SO) folbaixoed by sunitinib (SU) vs. sunitinib folbaixoed by sorafenib in patients with advanced/meta-static renal cell carcinoma (mRCC) without prior systemic therapy	População do estudo duplicada (SWITCH)
Eisen et al 2015	A randomised, phase II study of nintedanib or sunitinib in previously untreated patients with advanced renal cell cancer: 3-year results	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Emamekhoo et al 2019	Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab (IOIPI) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with brain metastases: Interim analysis of CheckMate 90	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Emamekhoo et al 2020	Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with brain metastases: Interim analysis of Check Mate 920	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Escudier et al 2017	CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab 1 ipilimumab (N1I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Escudier et al 2020	Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab According to Number of IMDC Risk Factors in CheckMate 214	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Escudier et al, 2008	Phase-3 randomised trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Escudier et al, 2009	Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio, com exceção de baseado em cytokine)
Escudier et al, 2011	Association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in VEGF pathway genes with progression-free survival (PFS) and blood pressure (BP) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the phase 3 trial of axitinib versus sorafenib (AXIS trial)	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Escudier et al, 2012	Updated results of the phase 3 AXIS trial: Axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Escudier et al, 2013	Safety and efficacy of second-line axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma by duration of prior therapy: Subanalyses from a phase III trial	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Escudier et al, 2016	Efficacy of cabozantinib (C) vs everolimus (E) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) and bone metastases (mets) from the phase III METEOR study	População do estudo duplicada (METEOR)
Escudier et al, 2016	Subgroup analyses of METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Escudier et al, 2016	Treatment beyond progression with nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in the phase III CheckMate 025 study	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Escudier et al, 2017	CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma	População do estudo duplicada (CheckMate 025)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Escudier et al, 2017	Efficacy and safety of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and brain metastases: Preliminary results from the GETUG-AFU 26 (Nivoren) study	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Escudier et al, 2017	Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Escudier et al, 2018	Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial	População do estudo duplicada (METEOR)
Escudier et al, 2018	CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Facchini et al, 2019	Second line therapy with axitinib after only prior sunitinib in metastatic renal cell cancer: Italian multicenter real world SAX study final results	Tipo de estudo (estudo observacional)
Figlin et al, 2011	Everolimus in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Subgroup analysis of patients (pts) with one versus two prior vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Fukasawa et al, 2018	Nivolumab (NIVO) v everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (ARCC): 3-year folbaixo-up in Japanese patients (PTS) from check-mate 025	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Gedye et al 2020	UNISON: Nivolumab then ipilimumab + nivolumab in advanced nonclear cell renal cell carcinoma (ANZUP 1602)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
George et al 2019	Cabozantinib Versus Sunitinib for Untreated Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk: Subgroup Analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
George et al, 2016	Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Goebell et al, 2014	SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC)	População do estudo duplicada (SWITCH)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Goebell et al, 2016	The PAZOREAL non-interventional study to assess efficacy and safety of pazopanib and everolimus in the changing metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treatment landscape	Tipo de estudo (estudo observacional)
Grimm et al, 2017	Health-Related Quality of Life as a Prognostic Measure of Clinical Outcomes in Renal Cell Carcinoma: A Review of the CheckMate 025 Trial	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Gruenwald et al 2019	Association between depth of response and overall survival: Exploratory analysis in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Gruenwald et al 2020	Association between depth of response (DepOR) and overall survival (OS): Exploratory analysis of nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (ARCC) in checkmate 214	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Grünwald et al 2017	A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) vs sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Grunwald et al, 2011	Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who are intolerant of or have progressed after prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFr-TKI) therapy: An international expanded access program	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Grünwald et al, 2016	Correlation of response with overall survival (OS) for nivolumab vs everolimus in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from the phase III CheckMate 025 study	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Grünwald et al, 2016	Improvements in quality of life and overall survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab vs everolimus in the phase III CheckMate 025 study	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Grünwald et al, 2019	A phase II trial of TKI induction folbaixoed by a randomized comparison between nivolumab or TKI continuation in renal cell carcinoma (NIVOSWITCH)	Tipo de estudo (abstract de evento; não possuía os dados completos para serem incluídos na análise, assim como não havia dados disponíveis no Clínical Trials)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Grunwald et al, 2020	A randomized phase II trial comparing switch to nivolumab with TKI continuation after 12 weeks of TKI induction therapy in metastatic renal cell carcinoma patients (NIVOSWITCH)	Tipo de estudo (abstract de evento; não possuía os dados completos para serem incluídos na análise, assim como não havia dados disponíveis no Clínical Trials)
Grunwald et al, 2020	TKI induction folbaixoed by a randomized comparison between nivolumab or TKI continuation in renal cell carcinoma (NiVOSWiTCH)	Tipo de estudo (abstract de evento; não possuía os dados completos para serem incluídos na análise, assim como não havia dados disponíveis no Clínical Trials)
Gschwend et al, 2013	Phase III randomized sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib folbaixoed by pazopanib versus pazopanib folbaixoed by sorafenib in the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma (SWITCH-2 study)	População do estudo duplicada (SWITCH-2)
Guo et al, 2018	Vorolanib (CM082), everolimus, and the combination in patients with pretreated metastatic renal cell carcinoma (CONCEPT study): A randomized, phase 2/3, doubleblind, multi-center trial	População (os participantes foram submetidos a mais de 1 tratamento prévio)
Hainsworth et al, 2013	Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: A sarah cannon oncology research consortium phase ii trial	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Hammers et al 2014	A phase 3, randomized, openlabel study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated metastatic renal cell carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Hammers et al 2015	CheckMate 214: A phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Hammers et al, 2012	A phase 1 study of BMS-936558 plus sunitinib or pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Hammers et al, 2014	Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab (IPI) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Hammers et al, 2015	Expanded cohort results from CheckMate 016: A Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Hammers et al, 2016	Updated results from a phase I study of nivolumab (Nivo) in combination with ipilimumab (Ipi) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): The CheckMate 016 study	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Hammers et al, 2016	Updated results from a phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: The CheckMate 016 study	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Harrison et al, 2013	"real world" Treatment of metastatic renal cell carcinoma in a joint community-academic cohort: Progression-free survival over three lines of therapy	Tipo de estudo (revisão)
Harshman et al 2018	PROSPER: A phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) vs. observation in patients with localized renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOG-ACRIN 8143)	Intervenção (uso preoperatorio)
Harshman et al 2019	PROSPER: A phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients with localized renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOG-ACRIN 8143)	Intervenção (uso preoperatorio)
Harshman et al 2020	PROSPER: A phase III randomized study comparing perioperative nivolumab vs. Observation in patients with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOGACRIN 8143)	Intervenção (uso preoperatorio)
Harshman et al 2020	PROSPER: Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOG-ACRIN EA8143)	Intervenção (uso preoperatorio)
Hegele et al, 2017	RECREATE-A retrospective chart review to assess the treatment reality for mRCC patients folbaixoing 1st line pazopanib: Reflecting a changing mRCC treatment landscape	Tipo de estudo (estudo observacional)
Heng et al, 2017	Clinical outcomes for Canadian patients in the phase 3 METEOR study of cabozantinib vs. everolimus in advanced renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (METEOR)
Hessel et al, 2016	Evaluation of the novel “trial within a trial” design of METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Hinata et al, 2020	A multicenter retrospective study of nivolumab monotherapy in previously treated metastatic renal cell carcinoma patients: interim analysis of Japanese real-world data	População do estudo duplicada (CheckMate 025)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Hsieh et al, 2015	Identification of efficacy biomarkers in a large metastatic renal cell carcinoma (mRCC) cohort through next generation sequencing (NGS): Results from RECORD-3	População do estudo duplicada (RECORD-3)
Hsieh et al, 2015	Identification of efficacy biomarkers in a large metastatic renal cell carcinoma (mRCC) cohort through next-generation sequencing (NGS): Results from RECORD-3	População do estudo duplicada (RECORD-3)
Hutson et al, 2011	Phase III, randomized, placebo-controlled study of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Subgroup analysis of patients intolerant of prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFr-TKI) ther	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Hutson et al, 2012	Phase I results of a phase I/II trial of BNC105P with everolimus in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients previously treated with VEGFR tyrosine kinase inhibitors	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Hutson et al, 2012	Phase I/II study of a BNC105P/everolimus regimen for progressive metastatic renal cell carcinoma (mRCC) folbaixoing prior tyrosine kinase inhibitors (Hoosier Oncology Group)	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Hutson et al, 2013	Updated phase I results of a phase I/II trial of BNC105P with everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Hutson et al, 2014	Tensirolimo vs sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: Results from the intorsect trial	População do estudo duplicada (INTORSECT)
Iacovelli et al 2020	Phase II study of avelumab plus intermittent axitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma (Tide-A study)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Jonasch et al, 2014	Treatment patterns in metastatic renal cell carcinoma: A retrospective review of medical records from US community oncology practices	Tipo de estudo (estudo observacional)
Kay et al, 2009	Updated data from a phase 3 trial of everolimus (RAD001) versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Kay et al, 2009	Updated data from a phase 3 trial of everolimus (RAD001) versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (RECORD-1)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Knox et al, 2010	First-line everolimus folbaixoed by second-line sunitinib versus the opposite treatment sequence in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População do estudo duplicada (RECORD-3)
Knox et al, 2015	Final overall survival analysis for the RECORD-3 study of first-line everolimus folbaixoed by Sunitinib versus first-line Sunitinib Folbaixoed by Everolimus in metastatic RCC (mRCC)	População do estudo duplicada (RECORD-3)
Korhonen et al, 2010	Overall survival (OS) of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients corrected for crossover using inverse probability of censoring weights (IPCW) and rank preserving structural failure time (RPSFT) models: Two analyses from the RECORD-1 trial	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Korhonen et al, 2012	Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Lacy et al, 2017	Cabozantinib (C) exposure-response (ER) modeling of safety endpoints in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC) in the phase III METEOR study	População do estudo duplicada (METEOR)
Lalani et al 2020	Phase II trial of cytoreductive stereotactic hypofractionated radiotherapy with combination ipilimumab/nivolumab for metastatic kidney cancer (CYTOSHRINK)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Larkin et al, 2011	The react expanded-access program of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to VEGF-targeted therapy: Subgroup analyses by prior therapy	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Leonetti et al 2017	Clinical use of lenvatinib in combination with everolimus for the treatment of advanced renal cell carcinoma	Tipo de estudo (Revisão)
Luhata Lungayo et al, 2016	Correlation of longitudinal target-lesions size with progression-free (PFS) and overall-survival (OS) in 2nd line metastatic renal cell carcinoma: A retrospective analysis of AXIS trial	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Mainwaring et al, 2017	Overall survival (OS) in meteor, a randomised phase III trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Masini et al, 2018	NIVES study: A phase II trial of nivolumab (NIVO) plus stereotactic body radiotherapy (SBRT) in II and III line of patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Intervenção (tratamento associado a radioterapia)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Masini et al, 2019	First results of safety profile of nivolumab (NIVO) in combination with stereotactic body radiotherapy (SBRT) in II and III line of patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in NIVES study	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Masini et al, 2020	Nivolumab (NIVO) in combination with stereotactic body radiotherapy (SBRT) in pretreated patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): First results of phase II NIVES study	Intervenção (tratamento associado a radioterapia)
McDermott et al, 2016	Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies	Tipo de estudo (estudo de braço único)
McDermott et al, 2020	Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
McFarlane et al, 2020	Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 374 Study	Tipo de estudo (estudo de braço único)
McFarlane et al, 2020	Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 374 Study	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Michel et al, 2012	Phase III randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO) folbaixoed by sunitinib (SU) versus sunitinib folbaixoed by sorafenib in patients with advanced / metastatic renal cell carcinoma without prior systemic therapy	População do estudo duplicada (SWITCH)
Motzer et al 2018	IMmotion151: A randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Motzer et al 2019	Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended folbaixo-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Motzer et al, 2008	Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Motzer et al, 2011	Axitinib second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Five-year (yr) overall survival (OS) data from a phase II trial	Tipo de estudo (estudo de braço único)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Motzer ET AL, 2011	Prognostic factors for progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and long-term OS (LT-OS) with sunitinib in 1,059 patients, treated on clinical trials, with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Tipo de estudo (revisão)
Motzer ET AL, 2012	Prognostic factors for progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and long-term OS (LT-OS) with sunitinib in 1,059 patients, treated on clinical trials, with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Tipo de estudo (revisão)
Motzer et al, 2013	A phase 3 comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) previously treated with anti-angiogenic therapy	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Motzer et al, 2013	Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Motzer et al, 2013	Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População do estudo duplicada (RECORD-3)
Motzer et al, 2014	Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of a randomized, dose-ranging phase II trial	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Motzer et al, 2015	CheckMate 025: A randomized, open-label, phase III study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Motzer et al, 2015	Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Motzer et al, 2015	Randomized phase II, three-arm trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN+EVE in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População do estudo duplicada (HOPE-205)
Motzer et al, 2015	RECORD-4: A multicenter, phase II trial of second-line everolimus (EVE) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Motzer et al, 2016	CheckMate 025 phase III trial: Outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (CheckMate 025)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Motzer et al, 2016	Correlation of response with overall survival (OS) for nivolumab vs everolimus in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from the phase III CheckMate 025 study	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Motzer et al, 2018	Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Motzer et al, 2020	Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term folbaixo-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Motzer et al, 2020	Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month folbaixo-up of a randomized phase 3 clinical trial	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Motzer et al, 2020	Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month folbaixo-up of a randomized phase 3 clinical trial. LID - 10.1136/jitc-2020-000891 [doi] LID - e000891	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Msaouel et al, 2018	A phase I/II study of sitravatinib (MGCD-516) plus nivolumab in patients (PTS) with metastatic clear-cell renal cell carcinoma (ccRCC) that progressed on prior VEGF-targeted therapy	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Msaouel et al, 2020	A phase I/II trial of sitravatinib (sitra) combined with nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced clear cell renal cell cancer (aCCRCC) that progressed on prior VEGF-targeted therapy	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Ornstein et al, 2019	A phase II trial of intermittent nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who have received prior anti-angiogenic therapy	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Ornstein et al, 2020	Phase II trial of intermittent therapy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with front-line ipilimumab and nivolumab (Ipi/Nivo)	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Oudard et al, 2012	Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study	População do estudo duplicada (RECORD-1)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Ozer-Stillman et al, 2012	Sorafenib versus axitinib for second-line treatment of sunitinib-refractory patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) in the United States (US)	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Pal et al 2018	IMmotion150: Novel Radiological Endpoints and Updated Data From a Randomized Phase II Trial Investigating Atezolizumab With or Without Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Plimack et al, 2015	Updated survival results from a randomized, doseranging phase II study of nivolumab (NIVO) in metastatic renal cell carcinoma (MRCC)	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Plimack et al, 2016	Two-year efficacy and safety update from the phase III CheckMate 025 study of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC)	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Porta et al, 2011	Analysis of the relationship between Karnofsky performance status (KPS) and tumor response in the RECORD-1 phase III trial of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Porta et al, 2012	Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: An exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 trial	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Porta et al, 2012	Relationship between karnofsky performance status (KPS) and tumor response: Analysis of the RECORD-1 phase 3 trial of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Powles et al 2017	IMmotion150: Novel radiological endpoints and updated data from a randomized phase II trial investigating atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) vs sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Powles et al, 2015	METEOR: Results from the randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in pts with advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Powles et al, 2016	Clinical outcomes based on MET expression level in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Powles et al, 2016	Efficacy of cabozantinib (cabo) vs everolimus (eve) by metastatic site and tumor burden in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) in the phase 3 METEOR trial	População do estudo duplicada (METEOR)
Powles et al, 2016	Outcomes based on prior VEGFR TKI and PD-1 checkpoint inhibitor therapy in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (C) vs everolimus (E) in advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Powles et al, 2016	Patient outcomes based on prognostic risk groups in METEOR, a randomized phase 3 study of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Powles et al, 2018	Outcomes based on plasma biomarkers in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (c) vs everolimus (e) in advanced renal cell carcinoma (rcc)	População do estudo duplicada (METEOR)
Procopio et al, 2017	Safety and efficacy of Cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Real world data from an Italian Expanded Access Program (EAP)	População do estudo duplicada (METEOR)
Procopio et al, 2018	E. Verzoni, Department of Medical Oncology, Genitourinary Cancer Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Via Giacomo Venezian 1, Milano, Italy	População do estudo duplicada (METEOR)
Qin et al, 2012	Axitinib versus sorafenib as second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from a registrational study	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Ravaud et al, 2009	Subgroup analysis of French patients from RECORD-1: A randomized, placebo-controlled, phase III study of everolimus, a novel therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Retz et al, 2017	Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanibsorafenib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma (SWITCH-II)	População do estudo duplicada (SWITCH-2)
Rexer et al 2015	Therapy of untreated local advanced or metastatic renal cell carcinoma: Phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, local advanced or metastatic renal cell	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Rexer et al 2016	First-line treatment for advanced renal cell carcinoma: A phase 3, open-label, randomized study of Atezolizumab (Anti-PD-L1-Antibody) in combination with Bevacizumab versus Sunitinib in patients with untreated advanced renal cell carcinoma ("IMmotion") –	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Rexer et al 2017	Nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy—SUNNIFORECAST AN 41/16 of the AUO: A phase 2, randomized, open-label study in subjects with previously untreated and advanced (unresectable or metastatic) non-clear cell renal cell carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Rini et al 2013	A phase II study of intermittent sunitinib (S) in previously untreated patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Rini et al 2018	Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab (N1I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (arcc): Checkmate 214	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Rini et al 2019	Atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in pts with untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and sarcomatoid (sarc) histology: IMmotion151 subgroup analysis	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Rini et al 2019	Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Rini et al 2020	Atezolizumab plus Bevacizumab Versus Sunitinib for Patients with Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Features: A Prespecified Subgroup Analysis of the IMmotion151 Clinical Trial	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Rini et al, 2011	Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Rini et al, 2011	Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Rini et al, 2011	Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma	Tipo de estudo (estudo de braço único)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Rini et al, 2012	Erratum: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Rini et al, 2012	Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Rodriguez Abreu et al 2018	KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) plus pemetrexed (pem) and platinum vs placebo plus pem and platinum for untreated, metastatic, nonsquamous NSCLC: Does choice of platinum affect outcomes?	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Scheich et al 2018	SUNNIFORECAST-a phase II study of Nivolumab in combination with Ipilimumab versus Standard of care in advanced or metastatic non-clear cell renal cell carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Schirrmacher-Memmel et al, 2013	Abstracts of the German, Austrian, and Swiss Society for Hematology and Oncology. October 18-22, 2013. Vienna, Austria	População do estudo duplicada (SWITCH-2)
Schmidinger et al, 2017	Overall survival results from the phase 3 trial of cabozantinib vs everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR)	População do estudo duplicada (METEOR)
Schmidinger et al, 2018	Clinical outcomes by nephrectomy status in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (cabo) vs everolimus (EVE) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)
Sharma et al, 2015	CheckMate 025: A randomized, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Sharma et al, 2018	Three-year efficacy and safety update from the phase III checkmate 025 study of nivolumab (NIVO) v everolimus (EVE) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC)	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Sharma et al, 2018	Three-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC)	População do estudo duplicada (CheckMate 025; estudo publicado em duplicidade de periódicos)
Sheng et al 2017	A phase I clinical trial of CM082 (X-82) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma	Tipo de desfecho (avaliação de escalonamento de doses)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Sheng et al, 2020	Phase 1 trial of vorolanib (CM082) in combination with everolimus in patients with advanced clear-cell renal cell carcinoma	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Snegovoy et al, 2015	Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) previously treated with bevacizumab: Final results of prospective multi-center study	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Staehler et al, 2020	CASSIOPE: A real-world study assessing the use of cabozantinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) after vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy in Europe	Tipo de estudo (estudo observacional)
Stein et al, 2011	Dynamic tumor modelling of the RECORD-1 phase III trial of everolimus quantifies relationship between dose and tumor growth in metastatic renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Stein et al, 2012	A dynamic tumor model of the RECORD-1 phase 3 trial in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Quantification of the effect of everolimus on tumor growth and new metastases	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Stein et al, 2012	Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 RECORD-1 trial	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Suarez et al 2018	Safety and tolerability of atezolizumab (atezo) plus bevacizumab (bev) vs sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Pooled analysis of IMmotion150 and IMmotion151	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Suzuki et al, 2020	Clinical outcomes of second-line treatment folbaixoing prior targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a comparison of axitinib and nivolumab	Tipo de estudo (estudo observacional)
Tannir et al 2019	A phase III randomized open label study comparing bempegaldesleukin (NKTR-4) plus nivolumab to sunitinib or cabozantinib (investigator's choice) in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Tannir et al, 2014	Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN Trial): A multicenter randomized phase 2 trial	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Tannir et al, 2016	Analysis of regional differences in the phase 3 METEOR study of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in advanced renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (METEOR)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Tannir et al, 2016	Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Tannir et al, 2020	Clinical Outcomes by Nephrectomy Status in METEOR, A Randomized Phase 3 Trial of Cabozantinib Versus Everolimus in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma	População do estudo duplicada (METEOR)
Taylor et al, 2016	Overall survival, health-related quality of life, and healthcare resource use: Independent analyses from checkmate 025, a phase iii study of nivolumab versus everolimus in patients with advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Thana et al, 2020	Real-world utilization and safety of ipilimumab plus nivolumab (I+N) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients: Results from the Canadian Kidney Cancer Information System (CKCis)	Tipo de estudo (estudo observacional)
Thiery-Vuillemin et al 2016	Efficacy and safety of sequential use of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated by bevacizumab with or without interferon therapy: Results from pooled analysis of AVATOR, CHANGE, and TRAIN studies	Tipo de estudo (Revisão)
Thiery-Vuillemin et al, 2015	Efficacy and Safety of Sequential Use of Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Previously Treated With Bevacizumab With or Without Interferon Therapy: Results From the European AVATOR Study	Tipo de estudo (estudo de braço único)
Tomita et al, 2019	Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup 3-year folbaixo-up analysis from the Phase III CheckMate 025 study	População do estudo duplicada (CheckMate 025)
Tomita et al, 2020	Sunitinib Versus Sorafenib as Initial Targeted Therapy for mCC-RCC With Favorable/Intermediate Risk: Multicenter Randomized Trial CROSS-J-RCC	Intervenção (tratamento de primeira linha)
Tremblay et al, 2019	Indirect treatment comparisons including network meta-analysis: Lenvatinib plus everolimus for the second-line treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma	Tipo de estudo (revisão)
Tsimafeyeu et al, 2015	Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T	Tipo de estudo (estudo de braço único)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Tsimafeyeu et al, 2020	A phase II pilot study of the efficacy and safety of nivolumab and ipilimumab in T1aN0M0 renal cell carcinoma patients ineligible for surgical treatment	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Tsukamoto et al, 2011	Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1	População do estudo duplicada (RECORD-1)
Ueda et al, 2013	Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized phase 3 AXIS trial	População do estudo duplicada (AXIS trial)
Uemura et al, 2012	Phase III axis trial of axitinib versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian subgroup analysis	População do estudo duplicada (AXIS trial)
van den Eertwegh et al 2013	Safety of everolimus by treatment duration in patients with advanced renal cell cancer in an expanded access program	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Verhaart et al, 2018	Real world experience and biomarkers of nivolumab in dutch advanced renal-cell carcinoma patients	População (participantes previamente tratados e tratados no mesmo grupo)
Voss et al, 2014	A composite score of 5 circulating biomarkers predicts benefit from everolimus: Results from 442 patients (pts) randomized on RECORD-3	População do estudo duplicada (RECORD-3)
Voss et al, 2014	DART Study: A phase 2 randomized trial of dalantercept plus axitinib versus placebo plus axitinib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Results from the part 1 dose escalation cohorts	População do estudo duplicada (Dart)
Voss et al, 2015	DART Study: A phase II randomized trial of dalantercept plus axitinib versus placebo plus axitinib in advanced clear cell renal cell carcinoma (RCC): Results from Part 1	População do estudo duplicada (Dart)
Voss et al, 2015	The DART Study: A phase 2 randomized double-blind study of dalantercept plus axitinib versus placebo plus axitinib in advanced clear cell renal cell carcinoma (RCC)	População do estudo duplicada (Dart)
Voss et al, 2017	The DART study: Results from the dose-escalation and expansion cohorts evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in advanced renal cell carcinoma	População do estudo duplicada (Dart)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Voss et al, 2018	DART Study: A phase 2 randomized trial of dalantercept plus axitinib versus placebo plus axitinib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Results from the part 2 placebocontrolled trial	População do estudo duplicada (Dart)
Voss et al, 2019	PTEN expression, not mutation status in TSC1, TSC2, or mTOR, correlates with the outcome on everolimus in patients with renal cell carcinoma treated on the randomized RECORD-3 trial	População do estudo duplicada (RECORD-3)
Voss et al, 2019	Results from a randomised phase I/II trial evaluating the safety and antitumour activity of anti-PD-1 (MEDI0680)/anti-PD-L1 (durvalumab) vs anti-PD-1 (nivolumab) alone in metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC)	Intervenção (comparador não elegivel)
Vyas et al 2018	Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): Results from checkmate 214, including overall survival by subgroups	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Weller et al, 2016	A randomized phase 2, single-blind study of temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) combined with nivolumab or placebo (PBO) in newly diagnosed adult patients (pts) with tumor O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT)-methylated glioblastoma (GBM)-Ch	Intervenção (uso de radioterapia associada)
Welsh et al 2017	A phase II clinical study evaluating the efficacy and safety of neoadjuvant and adjuvant sunitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)(NeoSun)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Yamazaki et al 2016	Phase 2 study of nivolumab (NIVO) in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: Long-term efficacy and safety	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Zhang Zemla et al 2020	PDIGREE: An adaptive phase 3 trial of PD-inhibitor nivolumab and ipilimumab (IPI-NIVO) with VEGF TKI cabozantinib (CABO) in metastatic untreated renal cell cancer (Alliance A031704)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Zibelman et al, 2019	Phase I/II study of axitinib (axi) and nivolumab (nivo) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	População (os participantes não poderiam ter recebido tratamento prévio)
Grünwald et al, 2019	A prospective, open label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and axitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study)	Tipo de estudo (abstract de evento; não possuía os dados completos para serem incluídos na análise, assim como não havia dados disponíveis no Clínical Trials)

Quadro 63. Característica dos estudos incluídos.

Referência	desenho	local estudo	população	Grau de Risco	Registo no Clinical Trials	População inicial	Comparadores
Eichelberg 2015[110]	Ensaio clínico randomizado Fase III Open-label	Multicêntrico	Masculino – 274 (75,1 %) Idade mediana – 65 anos (39–84)	Alto - 153 Intermediário - 202 Baixo - 2	SWITCH NCT00732914	365	Sorafenibe - 400 mg duas vezes ao dia (VO) Sunitinibe - 50 mg uma vez ao dia (VO)
Escudier 2007[109]	Ensaio clínico randomizado Fase III	Multicêntrico	Masculino – 655 (72,5 %) Idade mediana – 59 anos (19 - 86)	Alto - 0 Intermediário - 442 Baixo - 461	TARGET NCT00073307	903	Sorafenibe – 400 mg duas vezes ao dia (VO) Placebo - 400 mg duas vezes ao dia (VO)
Hutson 2014[108]	Ensaio clínico randomizado Fase III Open-label	Multicêntrico	Masculino – 485 (94,7 %) Tensirolimo Idade Mediana – 60 anos (19 – 82) Sorafenib Idade Mediana –61 anos (21 – 80)	Alto - 94 Intermediário - 355 Baixo - 63	INTORSECT NCT00474786	512	Tensirolimo - 25 mg uma vez por semana (IV). Sorafenibe - 400 mg duas vezes ao dia (VO)
Motzer 2010[105]	Ensaio clínico randomizado	Multicêntrico	Masculino – 332 (79,8 %) Everolimo Idade mediana – 61 anos (27-85)	Alto - 120 Intermediário - 235 Baixo - 61	RECORD-1 NCT00410124	416	Everolimo - 10 mg uma vez ao dia (VO) Placebo - 10 mg uma vez ao dia (VO)

Referência	desenho	local estudo	população	Grau de Risco	Registo no Clinical Trials	População inicial	Comparadores
	Fase III Open-label		Placebo Idade mediana – 60 anos (29-79)				
Motzer 2013[104]	Ensaio clínico randomizado Fase III Open-label	Multicêntrico	Masculino – 523 (72,3 %) Axitinib Idade mediana – 61 anos (20 – 82) Sorafenib Idade mediana – 61 anos (22 – 80)	Alto - 201 Intermediário - 264 Baixo - 238	AXIS NCT00678392	723	Axitinibe – 5 mg duas vezes ao dia (VO) Sorafenibe - 400 mg duas vezes ao dia (VO)
Motzer 2014[106]	Ensaio clínico randomizado Fase II Open-label	Multicêntrico	Masculino – 154 (63,1 %) Idade mediana – 62 anos (20 – 89)	Alto - 57 Intermediário - 219 Baixo - 21	RECORD-3 NCT00903175	244	Everolimo - 10 mg uma vez ao dia (VO) Sunitinibe - 50 mg uma vez ao dia (VO)
Motzer 2015[103]	Ensaio clínico randomizado Fase II Open-label	Multicêntrico	Masculino – 122 (79,3 %) Lenvatinib plus everolimus Idade mediana – 61 anos (44–79) Lenvatinib	Alto - 24 Intermediário - 94 Baixo - 34	HOPE-205 NCT01136733	153	Lenvatinibe + everolimo (10 mg uma vez ao dia) (VO) Lenvatinibe Everolimo - 10 mg uma vez ao dia (VO)

Referência	desenho	local estudo	população	Grau de Risco	Registo no Clinical Trials	População inicial	Comparadores
			Idade mediana – 64 anos (47 – 79) Everolimus Idade mediana – 59 anos (37 – 77)				
Motzer 2020[80]	Ensaio clínico randomizado Fase III Open-label	Multicêntrico	Masculino – 619 (75,4) Idade média – 61,3 anos (10,66)	Alto - 293 Intermediário - 404 Baixo - 124	CheckMate 025 NCT01668784	821	Nivolumabe - 3 mg/kg a cada 2 semanas (IV) Everolimo - 10 mg uma vez ao dia (VO)
Powles et al, 2018(113)	Ensaio clínico randomizado Fase III Open-label	Multicêntrico	Masculino – 494 (75,1) Idade mediana – 62 anos (31 – 86)	Alto - 128 Intermediário - 424 Baixo - 106	METEOR NCT01865747	658	Cabozantinibe - 60 mg uma vez ao dia (VO) Everolimo - 10 mg uma vez ao dia (VO)
Retz 2019[102]	Ensaio clínico randomizado Fase III Open-label	Multicêntrico	Masculino – 273 (72,4 %) Sorafaneib Idade mediana – 68 anos (26e86) Pazopanb	Alto - 186 Intermediário - 179 Baixo - 9	SWITCH-2 NCT01613846	377	Sorafenibe - 400 mg duas vezes ao dia (VO) Pazopanibe – 800 mg uma vez ao dia (VO)

Referência	desenho	local estudo	população	Grau de Risco	Registo no Clinical Trials	População inicial	Comparadores
			Idade mediana - 68 anos (31 - 84)				
Voss 2019(33)	Ensaio clínico randomizado Fase II Open-label	Multicêntrico	Masculino – 73 (58,8 %) Placebo plus axitinib Idade mediana – 59 anos (27–75) Dalantercept plus axitinib Idade mediana - 63 anos (37–81)	Alto - 55 Intermediário - 59 Baixo - 4	DART NCT01727336	124	Placebo (0.9 mg/kg a cada 3 semanas) associado a axitinib (5 mg duas vezes ao dia (VO) Dalantercept (0.9 mg/kg a cada 3 semanas) plus axitinib (5 mg duas vezes ao dia (VO)

Quadro 64. Resultados consolidados dos estudos.

Estudo	Medicamento	Sobrevida livre de progressão		Sobrevida global		Taxa de resposta clínica	Taxa de resposta completa	Taxa de resposta parcial	Taxa de resposta – doença estável	Taxa de resposta para doença progressiva	Eventos adversos gerais	Evento adverso grave	Descontinuação devido a evento adverso
		média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	%	%	%	%	%	%	%	%
Eichelberg 2015	Sorafenibe	2,8	0,4	30,2	56,0	6,6	1,3	5,3	25,0	69,7	84,2	35,5	7,9
Eichelberg 2015	Sunitinibe	5,4	6,2	31,5	33,4	17,5	1,0	16,5	31,1	65,0	87,4	51,5	6,8
Escudier 2007	Placebo	2,8	5,8	15,2	27,5	1,8	0,0	1,8	52,9	36,9	76,5	27,4	3,8
Escudier 2007	Sorafenibe	5,5	11,1	17,8	23,5	9,8	0,2	9,5	73,8	12,4	90,2	54,3	4,0
Hutson 2014	Sorafenibe	3,9	5,4	16,6	19,6	7,9	0,4	7,5	24,2	60,7	99,6	34,5	11,5

Hutson 2014	Temsirolimo	4,3	5,5	12,3	18,3	7,7	-	7,7	22,8	60,6	99,6	40,2	14,7
Motzer 2010	Everolimo	4,9	5,9	13,6	23,8	1,8	-	1,8	66,8	20,6	22,0	48,7	13,0
Motzer 2010	Placebo	1,9	0,2	13,0	26,5	0,0	-	0,0	32,4	53,2	92,8	55,4	1,4
Motzer 2013	Axitinibe	8,3	11,5	20,1	30,8	19,4	-	19,4	49,9	21,6	91,7	15,2	-
Motzer 2013	Sorafenibe	5,7	8,3	19,2	22,1	9,4	-	9,4	54,4	21,0	93,4	13,5	1,7
Motzer 2014	Everolimo	10,9	21,1	22,4	60,9	8,2	0,4	7,7	58,8	21,0	48,9	28,3	8,6
Motzer 2014	Sunitinibe	8,2	41,5	29,5	38,2	26,1	1,3	24,8	50,8	13,9	52,1	31,5	6,7
Motzer 2015	Everolimo	5,5	6,2	15,4	13,4	6,0	0,0	6,0	62,0	24,0	100,0	50,0	10,0
Motzer 2015	Lenvatinibe associado everolimo	7,4	8,0	19,1	22,0	43,1	0,0	27,5	52,9	5,9	100,0	80,4	21,6

Motzer 2015	Lenvatinibe	14,6	24,6	25,5	23,5	26,9	1,9	40,4	40,4	3,8	100,0	69,2	17,3
Motzer 2020	Everolimo	4,5	8,8	19,7	22,1	4,1	0,5	3,6	54,5	25,8	91,2	42,1	12,2
Motzer 2020	Nivolumabe	4,2	8,3	25,8	37,3	22,9	1,0	22,0	34,1	34,6	94,6	47,3	9,5
Powles 2018	Cabozantinibe	7,4	11,6	21,4	20,9	13,0	-	13,0	47,0	9,1	99,4	39,7	9,7
Powles 2018	Everolimo	3,8	5,6	16,5	13,6	2,1	-	2,1	42,4	18,9	82,3	42,4	9,5
Retz 2019	Pazopanibe	2,9	4,2	22,7	27,9	19,8	0,9	18,9	36,8	29,2	90,6	48,1	14,2
Retz 2019	Sorafenibe	2,1	3,8	28,0	26,0	9,2	1,1	8,0	34,5	43,7	93,1	36,8	12,6

Quadro 65. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - Sobrevida livre de progressão.

Comparadores	Axitinibe - Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Nivolumabe	Everolimo Placebo	Everolimo Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo Sorafenibe	Sorafenibe Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Estimativas mistas												
Axitinibe - Sorafenibe	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	58,14	20,93	-	-	-	20,93	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	7,49	85,03	-	-	-	7,49	-	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Placebo	-	-	-	-	-	84,52	5,16	-	-	5,16	5,16	-
Everolimo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	17,23	48,31	-	-	17,23	17,23	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	21,59	21,59	-	-	-	56,83	-	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Placebo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	5,46	5,46	-	-	83,63	5,46	-
Sorafenibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	5,56	5,40	-	-	5,50	83,54	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Estimativas indiretas												

Comparadores	Axitinibe - Sorafenibe	Cabozantinibe - Everolimo	Everolimo - Lenvatinibe	Everolimo - Lenvatinibe	Everolimo - Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo - Sunitinibe	Lenvatinibe - Lenvatinibe	Pazopanibe - Sorafenibe	Placebo - Sorafenibe	Sorafenibe - Sunitinibe	Sorafenibe - Tensirolimo
Axitinibe - Cabozantinibe	25,00	25,00	-	-	-	17,04	7,96	-	-	17,04	7,96	-
Axitinibe - Everolimo	33,33	-	-	-	-	22,72	10,62	-	-	22,72	10,61	-
Axitinibe - Lenvatinibe	22,91	-	14,54	8,37	-	16,54	6,37	8,37	-	16,54	6,36	-
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	24,25	-	2,99	21,26	-	17,04	7,21	2,99	-	17,04	7,22	-
Axitinibe - Nivolumabe	25,00	-	-	-	25,00	17,04	7,96	-	-	17,04	7,96	-
Axitinibe - Pazopanibe	50,00	-	-	-	-	-	-	-	50,00	-	-	-
Axitinibe - Placebo	45,91	-	-	-	-	4,09	4,09	-	-	41,82	4,09	-
Axitinibe - Sunitinibe	45,89	-	-	-	-	4,12	4,12	-	-	4,12	41,77	-
Axitinibe - Tensirolimo	50,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50,00
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	43,02	29,07	13,95	-	-	-	13,95	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	47,51	4,99	42,52	-	-	-	4,99	-	-	-	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	50,00	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	-	25,00	-	-	-	17,04	7,96	-	25,00	17,04	7,96	-
Cabozantinibe - Placebo	-	46,13	-	-	-	42,26	3,87	-	-	3,87	3,87	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	-	33,33	-	-	-	22,72	10,62	-	-	22,72	10,62	-

Comparadores	Axitinibe - Sorafenibe	Cabozantinibe - Everolimo	Everolimo - Lenvatinibe	Everolimo - Lenvatinibe	Everolimo - Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo - Sunitinibe	Lenvatinibe - Lenvatinibe	Pazopanibe - Sorafenibe	Placebo - Sorafenibe	Sorafenibe - Sunitinibe	Sorafenibe - Tensirolimo
Cabozantinibe - Sunitinibe	-	37,08	-	-	-	12,92	24,16	-	-	12,92	12,92	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	-	25,00	-	-	-	17,04	7,96	-	-	17,04	7,96	25,00
Everolimo - Pazopanibe	-	-	-	-	-	22,72	10,62	-	33,33	22,72	10,62	-
Everolimo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	34,08	15,93	-	-	34,08	15,93	-
Everolimo - Tensirolimo	-	-	-	-	-	22,72	10,62	-	-	22,72	10,62	33,33
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	4,99	42,52	47,51	-	-	4,99	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	-	-	2,99	21,26	-	17,04	7,21	2,99	24,25	17,04	7,21	-
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	-	-	2,99	42,39	-	42,26	3,12	2,99	-	3,12	3,12	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	-	-	3,74	28,34	-	22,72	9,37	3,74	-	22,72	9,37	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	-	-	2,99	33,34	-	12,17	24,16	2,99	-	12,17	12,17	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	-	-	2,99	21,26	-	17,04	7,21	2,99	-	17,04	7,21	24,25
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	29,07	13,95	43,02	-	-	13,95	-	-	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	-	-	14,54	8,37	-	16,54	6,37	8,37	22,91	16,54	6,37	-
Lenvatinibe - Placebo	-	-	29,07	11,89	-	37,86	3,10	11,89	-	3,10	3,10	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	-	-	19,38	10,47	-	21,88	7,96	10,47	-	21,88	7,96	-

Comparadores	Axitinibe - Sorafenibe	Cabozantinibe - Everolimo	Everolimo - Lenvatinibe	Everolimo - Lenvatinibe	Everolimo - Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo - Sunitinibe	Lenvatinibe - Lenvatinibe	Pazopanibe - Sorafenibe	Placebo - Sorafenibe	Sorafenibe - Sunitinibe	Sorafenibe - Tensirolimo
Lenvatinibe - Sunitinibe	-	-	26,61	8,37	-	10,83	24,16	8,37	-	10,83	10,83	-
Lenvatinibe - Tensirolimo	-	-	14,54	8,37	-	16,54	6,37	8,37	-	16,54	6,37	22,91
Nivolumabe - Pazopanibe	-	-	-	-	25,00	17,04	7,96	-	25,00	17,04	7,96	-
Nivolumabe - Placebo	-	-	-	-	46,13	42,26	3,87	-	-	3,87	3,87	-
Nivolumabe - Sorafenibe	-	-	-	-	33,33	22,72	10,62	-	-	22,72	10,62	-
Nivolumabe - Sunitinibe	-	-	-	-	37,08	12,92	24,16	-	-	12,92	12,92	-
Nivolumabe - Tensirolimo	-	-	-	-	25,00	17,04	7,96	-	-	17,04	7,96	25,00
Pazopanibe - Placebo	-	-	-	-	-	4,09	4,09	-	45,91	41,82	4,09	-
Pazopanibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	4,12	4,12	-	45,89	4,12	41,77	-
Pazopanibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	50,00	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	16,42	16,42	-	-	33,59	33,59	-
Placebo - Tensirolimo	-	-	-	-	-	4,09	4,09	-	-	41,82	4,09	45,91
Sunitinibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	4,12	4,12	-	-	4,12	41,77	45,89

Quadro 66. Comparação de estudos por contribuição na NMA - Sobrevida livre de progressão.

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Estimativas mistas										
Axitinibe - Sorafenibe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-
Everolimo - Placebo	5,16	5,16	-	84,52	-	5,16	-	-	-	-
Everolimo - Sunitinibe	17,23	17,23	-	17,23	-	48,31	-	-	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Placebo - Sorafenibe	5,46	83,63	-	5,46	-	5,46	-	-	-	-
Sorafenibe - Sunitinibe	83,54	5,49	-	5,49	-	5,49	-	-	-	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Cabozantinibe	7,96	17,04	-	17,04	25,00	7,96	-	-	25,00	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Axitinibe - Everolimo	10,62	22,72	-	22,72	33,33	10,62	-	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe	6,37	16,54	-	16,54	22,91	6,37	31,28	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	7,21	17,04	-	17,04	24,25	7,21	27,25	-	-	-
Axitinibe - Nivolumabe	7,96	17,04	-	17,04	25,00	7,96	-	25,00	-	-
Axitinibe - Pazopanibe	-	-	-	-	50,00	-	-	-	-	50,00
Axitinibe - Placebo	4,09	41,82	-	4,09	45,91	4,09	-	-	-	-
Axitinibe - Sunitinibe	41,77	4,12	-	4,12	45,89	4,12	-	-	-	-
Axitinibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	50,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	56,98	-	43,02	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	52,50	-	47,51	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	7,96	17,04	-	17,04	-	7,96	-	-	25,00	25,00
Cabozantinibe - Placebo	3,87	3,87	-	42,26	-	3,87	-	-	46,13	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	10,62	22,72	-	22,72	-	10,62	-	-	33,33	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	12,92	12,92	-	12,92	-	24,16	-	-	37,08	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Cabozantinibe - Tensirolimo	7,96	17,04	25,00	17,04	-	7,96	-	-	25,00	-
Everolimo - Pazopanibe	10,62	22,72	-	22,72	-	10,62	-	-	-	33,33
Everolimo - Sorafenibe	15,93	34,08	-	34,08	-	15,93	-	-	-	-
Everolimo - Tensirolimo	10,62	22,72	33,33	22,72	-	10,62	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	52,50	47,51	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	7,21	17,04	-	17,04	-	7,21	27,25	-	-	24,25
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	3,12	3,12	-	42,26	-	3,12	48,38	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	9,37	22,72	-	22,72	-	9,37	35,83	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	12,17	12,17	-	12,17	-	24,16	39,32	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	7,21	17,04	24,25	17,04	-	7,21	27,25	-	-	-
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	56,98	43,02	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	6,37	16,54	-	16,54	-	6,37	31,28	-	-	22,91
Lenvatinibe - Placebo	3,10	3,10	-	37,86	-	3,10	52,85	-	-	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	7,96	21,88	-	21,88	-	7,96	40,31	-	-	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	10,83	10,83	-	10,83	-	24,16	43,36	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Lenvatinibe - Tensirolimo	6,37	16,54	22,91	16,54	-	6,37	31,28	-	-	-
Nivolumabe - Pazopanibe	7,96	17,04	-	17,04	-	7,96	-	25,00	-	25,00
Nivolumabe - Placebo	3,87	3,87	-	42,26	-	3,87	-	46,13	-	-
Nivolumabe - Sorafenibe	10,62	22,72	-	22,72	-	10,62	-	33,33	-	-
Nivolumabe - Sunitinibe	12,92	12,92	-	12,92	-	24,16	-	37,08	-	-
Nivolumabe - Tensirolimo	7,96	17,04	25,00	17,04	-	7,96	-	25,00	-	-
Pazopanibe - Placebo	4,09	41,82	-	4,09	-	4,09	-	-	-	45,91
Pazopanibe - Sunitinibe	41,77	4,12	-	4,12	-	4,12	-	-	-	45,89
Pazopanibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	33,59	33,59	-	16,42	-	16,42	-	-	-	-
Placebo - Tensirolimo	4,09	41,82	45,91	4,09	-	4,09	-	-	-	-
Sunitinibe - Tensirolimo	41,77	4,12	45,89	4,12	-	4,12	-	-	-	-

Figura 34. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede – Sobrevida livre de progressão.

Figura 35. Indirectness contributions – Sobrevida livre de progressão.

Quadro 67. Comparação de intervenções por contribuição na NMA – Sobrevida geral.

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Estimativas mistas																									
Axitinibe - Sorafenibe	100,00		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-
Cabozantinibe - Everolimo	-		100,00		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-		-		13,78		72,44		-		-		-		-		13,78		-		-		-		-
Everolimo - Lenvatinibe	-		-		70,03		14,99		-		-		-		-		14,99		-		-		-		-
Everolimo - Nivolumabe	-		-		-		-		100,00		-		-		-		-		-		-		-		-
Everolimo - Placebo	-		-		-		-		-		91,56		2,81		-		-		2,81		2,81		-		-
Everolimo - Sunitinibe	-		-		-		-		-		8,75		73,76		-		-		8,75		8,75		-		-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-		-		21,24		21,24		-		-		-		57,53		-		-		-		-		-
Pazopanibe - Sorafenibe	-		-		-		-		-		-		-		-		100,00		-		-		-		-
Placebo - Sorafenibe	-		-		-		-		-		1,15		1,15		-		-		96,56		1,15		-		-
Sorafenibe - Sunitinibe	-		-		-		-		-		20,63		20,63		-		-		20,63		38,11		-		-
Sorafenibe - Tensirolimo	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		100,00		-
Estimativas indiretas																									

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Axitinibe - Cabozantinibe	25,00		25,00		-		-			-		22,03		2,97		-		-		22,03		2,97		-	
Axitinibe - Everolimo	33,33		-		-		-			-		29,37		3,96		-		-		29,37		3,96		-	
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	23,62		-		5,51		18,11			-		21,25		2,38		5,51		-		21,25		2,38		-	
Axitinibe - Lenvatinibe	23,50		-		17,51		5,99			-		21,13		2,38		5,99		-		21,13		2,38		-	
Axitinibe - Nivolumabe	25,00		-		-		-			25,00		22,03		2,97		-		-		22,03		2,97		-	
Axitinibe - Pazopanibe	50,00		-		-		-			-		-		-		-		50,00		-		-		-	
Axitinibe - Placebo	49,14		-		-		-			-		0,86		0,86		-		-		48,28		0,86		-	
Axitinibe - Sunitinibe	34,53		-		-		-			-		15,47		15,47		-		-		15,47		19,06		-	
Axitinibe - Tensirolimo	50,00		-		-		-			-		-		-		-		-		-		-		50,00	
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-		45,41		9,19		36,22			-		-		-		9,19		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-		45,01		35,02		9,99			-		-		-		9,99		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Nivolumabe	-		50,00		-		-			50,00		-		-		-		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Pazopanibe	-		25,00		-		-			-		22,03		2,97		-		25,00		22,03		2,97		-	
Cabozantinibe - Placebo	-		47,89		-		-			-		45,78		2,11		-		-		2,11		2,11		-	
Cabozantinibe - Sorafenibe	-		33,33		-		-			-		29,37		3,96		-		-		29,37		3,96		-	

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Cabozantinibe - Sunitinibe	-		43,44		-		-			-		6,56		36,88		-		-		6,56		6,56		-	
Cabozantinibe - Tensirolimo	-		25,00		-		-			-		22,03		2,97		-		-		22,03		2,97		25,00	
Everolimo - Pazopanibe	-		-		-		-			-		29,37		3,96		-		33,33		29,37		3,96		-	
Everolimo - Sorafenibe	-		-		-		-			-		44,06		5,94		-		-		44,06		5,94		-	
Everolimo - Tensirolimo	-		-		-		-			-		29,37		3,96		-		-		29,37		3,96		33,33	
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-		-		9,19		36,22			45,41		-		-		9,19		-		-		-		-	
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	-		-		5,51		18,11			-		21,25		2,38		5,51		23,62		21,25		2,38		-	
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	-		-		8,06		36,22			-		42,59		1,69		8,06		-		1,70		1,68		-	
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	-		-		6,89		24,15			-		28,07		2,97		6,89		-		28,07		2,97		-	
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	-		-		5,69		36,22			-		5,25		36,66		5,69		-		5,25		5,25		-	
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	-		-		5,51		18,11			-		21,25		2,38		5,51		-		21,25		2,38		23,62	
Lenvatinibe - Nivolumabe	-		-		35,02		9,99			45,01		-		-		9,99		-		-		-		-	
Lenvatinibe - Pazopanibe	-		-		17,51		5,99			-		21,13		2,38		5,99		23,50		21,13		2,38		-	
Lenvatinibe - Placebo	-		-		35,02		8,86			-		42,19		1,69		8,86		-		1,69		1,69		-	
Lenvatinibe - Sorafenibe	-		-		23,34		7,49			-		27,87		2,97		7,49		-		27,87		2,97		-	

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Lenvatinibe - Sunitinibe	-		-		35,02		6,49			-		5,25		36,26		6,49		-		5,25		5,25		-	
Lenvatinibe - Tensirolimo	-		-		17,51		5,99			-		21,13		2,38		5,99		-		21,13		2,38		23,50	
Nivolumabe - Pazopanibe	-		-		-		-			25,00		22,03		2,97		-		25,00		22,03		2,97		-	
Nivolumabe - Placebo	-		-		-		-			47,89		45,78		2,11		-		-		2,11		2,11		-	
Nivolumabe - Sorafenibe	-		-		-		-			33,33		29,37		3,96		-		-		29,37		3,96		-	
Nivolumabe - Sunitinibe	-		-		-		-			43,44		6,56		36,88		-		-		6,56		6,56		-	
Nivolumabe - Tensirolimo	-		-		-		-			25,00		22,03		2,97		-		-		22,03		2,97		25,00	
Pazopanibe - Placebo	-		-		-		-			-		0,86		0,86		-		49,14		48,28		0,86		-	
Pazopanibe - Sunitinibe	-		-		-		-			-		15,47		15,47		-		34,53		15,47		19,06		-	
Pazopanibe - Tensirolimo	-		-		-		-			-		-		-		-		50,00		-		-		50,00	
Placebo - Sunitinibe	-		-		-		-			-		32,67		32,67		-		-		17,34		17,34		-	
Placebo - Tensirolimo	-		-		-		-			-		0,86		0,86		-		-		48,28		0,86		49,14	
Sunitinibe - Tensirolimo	-		-		-		-			-		15,47		15,47		-		-		15,47		19,06		34,53	

Quadro 68. Comparação de estudos por contribuição na NMA - OS.

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Estimativas mistas										
Axitinibe - Sorafenibe	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Cabozantinibe - Everolimo	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Placebo	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-
Everolimo - Sunitinibe	2,81	2,81	-	91,56	-	2,81	-	-	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	8,75	8,75	-	8,75	-	73,76	-	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Placebo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Sorafenibe - Sunitinibe	1,15	96,56	-	1,15	-	1,15	-	-	-	-
Sorafenibe - Tensirolimo	38,11	20,63	-	20,63	-	20,63	-	-	-	-
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Cabozantinibe	2,97	22,03	-	22,03	25,00	2,97	-	-	25,00	-
Axitinibe - Everolimo	3,96	29,37	-	29,37	33,33	3,96	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	2,38	21,25	-	21,25	23,62	2,38	29,13	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe	2,38	21,13	-	21,13	23,50	2,38	29,50	-	-	-
Axitinibe - Nivolumabe	2,97	22,03	-	22,03	25,00	2,97	-	25,00	-	-
Axitinibe - Pazopanibe	-	-	-	-	50,00	-	-	-	-	50,00
Axitinibe - Placebo	0,86	48,28	-	0,86	49,14	0,86	-	-	-	-
Axitinibe - Sunitinibe	19,06	15,47	-	15,47	34,53	15,47	-	-	-	-
Axitinibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	50,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	54,59	-	45,41	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	55,00	-	45,01	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	2,97	22,03	-	22,03	-	2,97	-	-	25,00	25,00
Cabozantinibe - Placebo	2,11	2,11	-	45,78	-	2,11	-	-	47,89	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	3,96	29,37	-	29,37	-	3,96	-	-	33,33	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	6,56	6,56	-	6,56	-	36,88	-	-	43,44	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	2,97	22,03	25,00	22,03	-	2,97	-	-	25,00	-
Everolimo - Pazopanibe	3,96	29,37	-	29,37	-	3,96	-	-	-	33,33
Everolimo - Sorafenibe	5,94	44,06	-	44,06	-	5,94	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Everolimo - Tensirolimo	3,96	29,37	33,33	29,37	-	3,96	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	54,59	45,41	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	2,38	21,25	-	21,25	-	2,38	29,13	-	-	23,62
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	1,69	1,69	-	42,59	-	1,69	52,34	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	2,97	28,07	-	28,07	-	2,97	37,93	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	5,25	5,25	-	5,25	-	36,66	47,60	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	2,38	21,25	23,62	21,25	-	2,38	29,13	-	-	-
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	55,00	45,01	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	2,38	21,13	-	21,13	-	2,38	29,50	-	-	23,50
Lenvatinibe - Placebo	1,69	1,69	-	42,19	-	1,69	52,74	-	-	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	2,97	27,87	-	27,87	-	2,97	38,33	-	-	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	5,25	5,25	-	5,25	-	36,26	48,00	-	-	-
Lenvatinibe - Tensirolimo	2,38	21,13	23,50	21,13	-	2,38	29,50	-	-	-
Nivolumabe - Pazopanibe	2,97	22,03	-	22,03	-	2,97	-	25,00	-	25,00
Nivolumabe - Placebo	2,11	2,11	-	45,78	-	2,11	-	47,89	-	-
Nivolumabe - Sorafenibe	3,96	29,37	-	29,37	-	3,96	-	33,33	-	-
Nivolumabe - Sunitinibe	6,56	6,56	-	6,56	-	36,88	-	43,44	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Nivolumabe - Tensirolimo	2,97	22,03	25,00	22,03	-	2,97	-	25,00	-	-
Pazopanibe - Placebo	0,86	48,28	-	0,86	-	0,86	-	-	-	49,14
Pazopanibe - Sunitinibe	19,06	15,47	-	15,47	-	15,47	-	-	-	34,53
Pazopanibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	17,34	17,34	-	32,67	-	32,67	-	-	-	-
Placebo - Tensirolimo	0,86	48,28	49,14	0,86	-	0,86	-	-	-	-
Sunitinibe - Tensirolimo	19,06	15,47	34,53	15,47	-	15,47	-	-	-	-

Figura 36. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede – Sobrevida global.

Figura 37. Indirectness contributions – Sobrevida global.

Quadro 69. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - taxa de resposta clínica

Comparadores	Axitinibe Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Nivolumabe	Everolimo Placebo	Everolimo Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe	Everolimo Pazopanibe	Sorafenibe Placebo	Sorafenibe Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Estimativas mistas												
Axitinibe - Sorafenibe	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	20,41	59,18	-	-	-	20,41	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	57,51	21,25	-	-	-	21,25	-	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Placebo	-	-	-	-	-	18,96	27,01	-	-	27,01	27,01	-
Everolimo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	0,97	97,08	-	-	0,97	0,97	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	8,35	8,35	-	-	-	83,31	-	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Placebo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	1,88	1,88	-	-	94,37	1,88	-
Sorafenibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	3,47	3,47	-	-	3,47	89,60	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Estimativas indiretas												

Comparadores	Axitinibe Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe Everolimo	Everolimo Nivolumabe	Everolimo Placebo	Everolimo Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe	Everolimo Pazopanibe	Sorafenibe Placebo	Sorafenibe Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Axitinibe - Cabozantinibe	25,00	25,00	-	-	-	3,33	21,67	-	-	3,33	21,67	-
Axitinibe - Everolimo	33,33	-	-	-	-	4,44	28,89	-	-	4,44	28,89	-
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	22,96	-	8,16	14,80	-	3,33	19,63	8,16	-	3,33	19,63	-
Axitinibe - Lenvatinibe	22,88	-	14,38	8,50	-	3,33	19,55	8,50	-	3,33	19,55	-
Axitinibe - Nivolumabe	25,00	-	-	-	25,00	3,33	21,67	-	-	3,33	21,67	-
Axitinibe - Pazopanibe	50,00	-	-	-	-	-	-	-	50,00	-	-	-
Axitinibe - Placebo	48,59	-	-	-	-	1,41	1,41	-	-	47,19	1,41	-
Axitinibe - Sunitinibe	47,40	-	-	-	-	2,60	2,60	-	-	2,60	44,80	-
Axitinibe - Tensirolimo	50,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50,00
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	43,20	13,61	29,59	-	-	-	13,61	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	42,92	28,76	14,16	-	-	-	14,16	-	-	-	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	50,00	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	-	25,00	-	-	-	3,33	21,67	-	25,00	3,33	21,67	-
Cabozantinibe - Placebo	-	29,74	-	-	-	9,48	20,26	-	-	20,26	20,26	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	-	33,33	-	-	-	4,44	28,89	-	-	4,44	28,89	-

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Everolimo	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Cabozantinibe - Sunitinibe	-		49,27		-		-			-		0,73		48,54		-			-		0,73		0,73		-	
Cabozantinibe - Tensirolimo	-		25,00		-		-			-		3,33		21,67		-			-		3,33		21,67		25,00	
Everolimo - Pazopanibe	-		-		-		-			-		4,44		28,89		-			33,33		4,44		28,89		-	
Everolimo - Sorafenibe	-		-		-		-			-		6,66		43,34		-			-		6,66		43,34		-	
Everolimo - Tensirolimo	-		-		-		-			-		4,44		28,89		-			-		4,44		28,89		33,33	
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-		-		13,61		29,59			43,20		-		-		13,61			-		-		-		-	
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	-		-		8,16		14,80			-		3,33		19,63		8,16			22,96		3,33		19,63		-	
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	-		-		8,16		19,54			-		9,48		18,22		8,16			-		18,22		18,22		-	
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	-		-		10,21		19,73			-		4,44		25,49		10,21			-		4,44		25,49		-	
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	-		-		13,22		29,59			-		0,58		42,22		13,22			-		0,58		0,58		-	
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	-		-		8,16		14,80			-		3,33		19,63		8,16			-		3,33		19,63		22,96	
Lenvatinibe - Nivolumabe	-		-		28,76		14,16			42,92		-		-		14,16			-		-		-		-	
Lenvatinibe - Pazopanibe	-		-		14,38		8,50			-		3,33		19,55		8,50			22,88		3,33		19,55		-	
Lenvatinibe - Placebo	-		-		19,12		8,50			-		9,48		18,14		8,50			-		18,14		18,14		-	
Lenvatinibe - Sorafenibe	-		-		19,17		10,62			-		4,44		25,35		10,62			-		4,44		25,35		-	

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Everolimo	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Lenvatinibe - Sunitinibe	-		-		28,76		13,77			-		0,58		41,95		13,77			-		0,58		0,58		-	
Lenvatinibe - Tensirolimo	-		-		14,38		8,50			-		3,33		19,55		8,50			-		3,33		19,55		22,88	
Nivolumabe - Pazopanibe	-		-		-		-			25,00		3,33		21,67		-			25,00		3,33		21,67		-	
Nivolumabe - Placebo	-		-		-		-			29,74		9,48		20,26		-			-		20,26		20,26		-	
Nivolumabe - Sorafenibe	-		-		-		-			33,33		4,44		28,89		-			-		4,44		28,89		-	
Nivolumabe - Sunitinibe	-		-		-		-			49,27		0,73		48,54		-			-		0,73		0,73		-	
Nivolumabe - Tensirolimo	-		-		-		-			25,00		3,33		21,67		-			-		3,33		21,67		25,00	
Pazopanibe - Placebo	-		-		-		-			-		1,41		1,41		-			48,59		47,19		1,41		-	
Pazopanibe - Sunitinibe	-		-		-		-			-		2,60		2,60		-			47,40		2,60		44,80		-	
Pazopanibe - Tensirolimo	-		-		-		-			-		-		-		-			50,00		-		-		50,00	
Placebo - Sunitinibe	-		-		-		-			-		8,02		8,02		-			-		41,99		41,99		-	
Placebo - Tensirolimo	-		-		-		-			-		1,41		1,41		-			-		47,19		1,41		48,59	
Sunitinibe - Tensirolimo	-		-		-		-			-		2,60		2,60		-			-		2,60		44,80		47,40	

Quadro 70. Comparação de estudos por contribuição na NMA - taxa de resposta clínica.

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Estimativas mistas										
Axitinibe - Sorafenibe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-
Everolimo - Placebo	27,01	27,01	-	18,96	-	27,01	-	-	-	-
Everolimo - Sunitinibe	0,97	0,97	-	0,97	-	97,08	-	-	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Placebo - Sorafenibe	1,88	94,37	-	1,88	-	1,88	-	-	-	-
Sorafenibe - Sunitinibe	89,60	3,47	-	3,47	-	3,47	-	-	-	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Cabozantinibe	21,67	3,33	-	3,33	25,00	21,67	-	-	25,00	-
Axitinibe - Everolimo	28,89	4,44	-	4,44	33,33	28,89	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	19,63	3,33	-	3,33	22,96	19,62	31,13	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe	19,55	3,33	-	3,33	22,88	19,55	31,37	-	-	-
Axitinibe - Nivolumabe	21,67	3,33	-	3,33	25,00	21,67	-	25,00	-	-
Axitinibe - Pazopanibe	-	-	-	-	50,00	-	-	-	-	50,00
Axitinibe - Placebo	1,41	47,19	-	1,41	48,59	1,41	-	-	-	-
Axitinibe - Sunitinibe	44,80	2,60	-	2,60	47,40	2,60	-	-	-	-
Axitinibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	50,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	56,80	-	43,20	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	57,08	-	42,92	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	21,67	3,33	-	3,33	-	21,67	-	-	25,00	25,00
Cabozantinibe - Placebo	20,26	20,26	-	9,48	-	20,26	-	-	29,74	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	28,89	4,44	-	4,44	-	28,89	-	-	33,33	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	0,73	0,73	-	0,73	-	48,54	-	-	49,27	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	21,67	3,33	25,00	3,33	-	21,67	-	-	25,00	-
Everolimo - Pazopanibe	28,89	4,44	-	4,44	-	28,89	-	-	-	33,33
Everolimo - Sorafenibe	43,34	6,66	-	6,66	-	43,34	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Everolimo - Tensirolimo	28,89	4,44	33,33	4,44	-	28,89	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	56,80	43,20	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	19,63	3,33	-	3,33	-	19,63	31,12	-	-	22,96
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	18,22	18,22	-	9,48	-	18,22	35,86	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	25,49	4,44	-	4,44	-	25,49	40,14	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0,58	0,58	-	0,58	-	42,22	56,02	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	19,63	3,33	22,96	3,33	-	19,63	31,12	-	-	-
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	57,08	42,92	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	19,55	3,33	-	3,33	-	19,55	31,37	-	-	22,88
Lenvatinibe - Placebo	18,14	18,14	-	9,48	-	18,14	36,11	-	-	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	25,37	4,44	-	4,44	-	25,35	40,40	-	-	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	0,58	0,58	-	0,58	-	41,95	56,30	-	-	-
Lenvatinibe - Tensirolimo	19,55	3,33	22,88	3,33	-	19,55	31,37	-	-	-
Nivolumabe - Pazopanibe	21,67	3,33	-	3,33	-	21,67	-	25,00	-	25,00
Nivolumabe - Placebo	20,26	20,26	-	9,48	-	20,26	-	29,74	-	-
Nivolumabe - Sorafenibe	28,89	4,44	-	4,44	-	28,89	-	33,33	-	-
Nivolumabe - Sunitinibe	0,73	0,73	-	0,73	-	48,54	-	49,27	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Nivolumabe - Tensirolimo	21,67	3,33	25,00	3,33	-	21,67	-	25,00	-	-
Pazopanibe - Placebo	1,41	47,19	-	1,41	-	1,41	-	-	-	48,59
Pazopanibe - Sunitinibe	44,80	2,60	-	2,60	-	2,60	-	-	-	47,40
Pazopanibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	41,99	41,99	-	8,02	-	8,02	-	-	-	-
Placebo - Tensirolimo	1,41	47,19	48,59	1,41	-	1,41	-	-	-	-
Sunitinibe - Tensirolimo	44,80	2,60	47,40	2,60	-	2,60	-	-	-	-

Figura 38. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - taxa de resposta clínica.

Figura 39. Indirectness contributions – taxa de resposta clínica.

Quadro 71. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - Taxa de resposta completa.

Comparadores	Axitinibe Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Everolimo	Everolimo Nivolumabe	Everolimo Placebo	Everolimo Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo Sorafenibe	Sorafenibe Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Estimativas mistas													
Axitinibe - Sorafenibe	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	21,37	57,26	-	-	-	21,37	-	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	71,37	14,32	-	-	-	14,32	-	-	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Placebo	-	-	-	-	-	60,08	13,31	-	-	13,31	13,31	-	-
Everolimo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	4,45	86,64	-	-	4,45	4,45	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	14,32	14,32	-	-	-	71,37	-	-	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-
Placebo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	8,86	8,86	-	-	73,41	8,86	-	-
Sorafenibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	6,71	6,71	-	-	6,71	79,86	-	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Estimativas indiretas													

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Axitinibe - Cabozantinibe	25,00		25,00		-		-		-			8,37		16,63		-		-		8,37		16,63		-	
Axitinibe - Everolimo	33,33		-		-		-		-			11,16		22,17		-		-		11,16		22,17		-	
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	22,86		-		8,55		14,32		-			8,37		14,49		8,55		-		8,37		14,49		-	
Axitinibe - Lenvatinibe	23,57		-		17,84		5,73		-			8,37		15,20		5,73		-		8,37		15,20		-	
Axitinibe - Nivolumabe	25,00		-		-		-		25,00			8,37		16,63		-		-		8,37		16,63		-	
Axitinibe - Pazopanibe	50,00		-		-		-		-			-		-		-		50,00		-		-		-	
Axitinibe - Placebo	43,35		-		-		-		-			6,65		6,65		-		-		36,71		6,65		-	
Axitinibe - Sunitinibe	44,97		-		-		-		-			5,04		5,04		-		-		5,04		39,93		-	
Axitinibe - Tensirolimo	50,00		-		-		-		-			-		-		-		-		-		-		50,00	
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-		42,88		14,25		28,63		-			-		-		14,25		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-		45,23		35,69		9,54		-			-		-		9,54		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Nivolumabe	-		50,00		-		-		50,00			-		-		-		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Pazopanibe	-		25,00		-		-		-			8,37		16,63		-		25,00		8,37		16,63		-	
Cabozantinibe - Placebo	-		40,02		-		-		-			30,04		9,98		-		-		9,98		9,98		-	
Cabozantinibe - Sorafenibe	-		33,33		-		-		-			11,16		22,17		-		-		11,16		22,17		-	

Comparadores	Axitinibe Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Everolimo Nivolumabe	Everolimo Placebo	Everolimo Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo Sorafenibe	Sorafenibe Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Cabozantinibe - Sunitinibe	-	46,66	-	-	-	3,34	43,32	-	-	3,34	3,34	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	-	25,00	-	-	-	8,37	16,63	-	-	8,37	16,63	25,00
Everolimo - Pazopanibe	-	-	-	-	-	11,16	22,17	-	33,33	11,16	22,17	-
Everolimo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	16,75	33,26	-	-	16,75	33,26	-
Everolimo - Tensirolimo	-	-	-	-	-	11,16	22,17	-	-	11,16	22,17	33,33
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	14,25	28,63	42,88	-	-	14,25	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	-	-	8,55	14,32	-	8,37	14,49	8,55	22,86	8,37	14,49	-
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	-	-	8,92	28,63	-	29,57	7,98	8,92	-	7,98	7,98	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	-	-	10,69	19,09	-	11,16	18,61	10,69	-	11,16	18,61	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	-	-	12,47	28,63	-	2,67	38,42	12,47	-	2,67	2,67	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	-	-	8,55	14,32	-	8,37	14,49	8,55	-	8,37	14,49	22,86
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	35,69	9,54	45,23	-	-	9,54	-	-	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	-	-	17,84	5,73	-	8,37	15,20	5,73	23,57	8,37	15,20	-
Lenvatinibe - Placebo	-	-	32,86	5,73	-	30,04	8,55	5,73	-	8,55	8,55	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	-	-	23,79	7,16	-	11,16	19,78	7,16	-	11,16	19,78	-

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Lenvatinibe - Sunitinibe	-		-		35,69		7,76			-		2,67		40,78		7,76		-		2,67		2,67		-	
Lenvatinibe - Tensirolimo	-		-		17,84		5,73			-		8,37		15,20		5,73		-		8,37		15,20		23,57	
Nivolumabe - Pazopanibe	-		-		-		-			25,00		8,37		16,63		-		25,00		8,37		16,63		-	
Nivolumabe - Placebo	-		-		-		-			40,02		30,04		9,98		-		-		9,98		9,98		-	
Nivolumabe - Sorafenibe	-		-		-		-			33,33		11,16		22,17		-		-		11,16		22,17		-	
Nivolumabe - Sunitinibe	-		-		-		-			46,66		3,34		43,32		-		-		3,34		3,34		-	
Nivolumabe - Tensirolimo	-		-		-		-			25,00		8,37		16,63		-		-		8,37		16,63		25,00	
Pazopanibe - Placebo	-		-		-		-			-		6,65		6,65		-		43,35		36,71		6,65		-	
Pazopanibe - Sunitinibe	-		-		-		-			-		5,04		5,04		-		44,97		5,04		39,93		-	
Pazopanibe - Tensirolimo	-		-		-		-			-		-		-		-		50,00		-		-		50,00	
Placebo - Sunitinibe	-		-		-		-			-		23,36		23,36		-		-		26,64		26,64		-	
Placebo - Tensirolimo	-		-		-		-			-		6,65		6,65		-		-		36,71		6,65		43,35	
Sunitinibe - Tensirolimo	-		-		-		-			-		5,04		5,04		-		-		5,04		39,93		44,97	

Quadro 72. Comparação de estudos por contribuição na NMA - taxa de resposta completa.

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Estimativas mistas										
Axitinibe - Sorafenibe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-
Everolimo - Placebo	13,31	13,31	-	60,08	-	13,31	-	-	-	-
Everolimo - Sunitinibe	4,45	4,45	-	4,45	-	86,64	-	-	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Placebo - Sorafenibe	8,86	73,41	-	8,86	-	8,86	-	-	-	-
Sorafenibe - Sunitinibe	79,86	6,71	-	6,71	-	6,71	-	-	-	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Cabozantinibe	16,63	8,37	-	8,37	25,00	16,63	-	-	25,00	-
Axitinibe - Everolimo	22,17	11,16	-	11,16	33,33	22,17	-	-	-	-

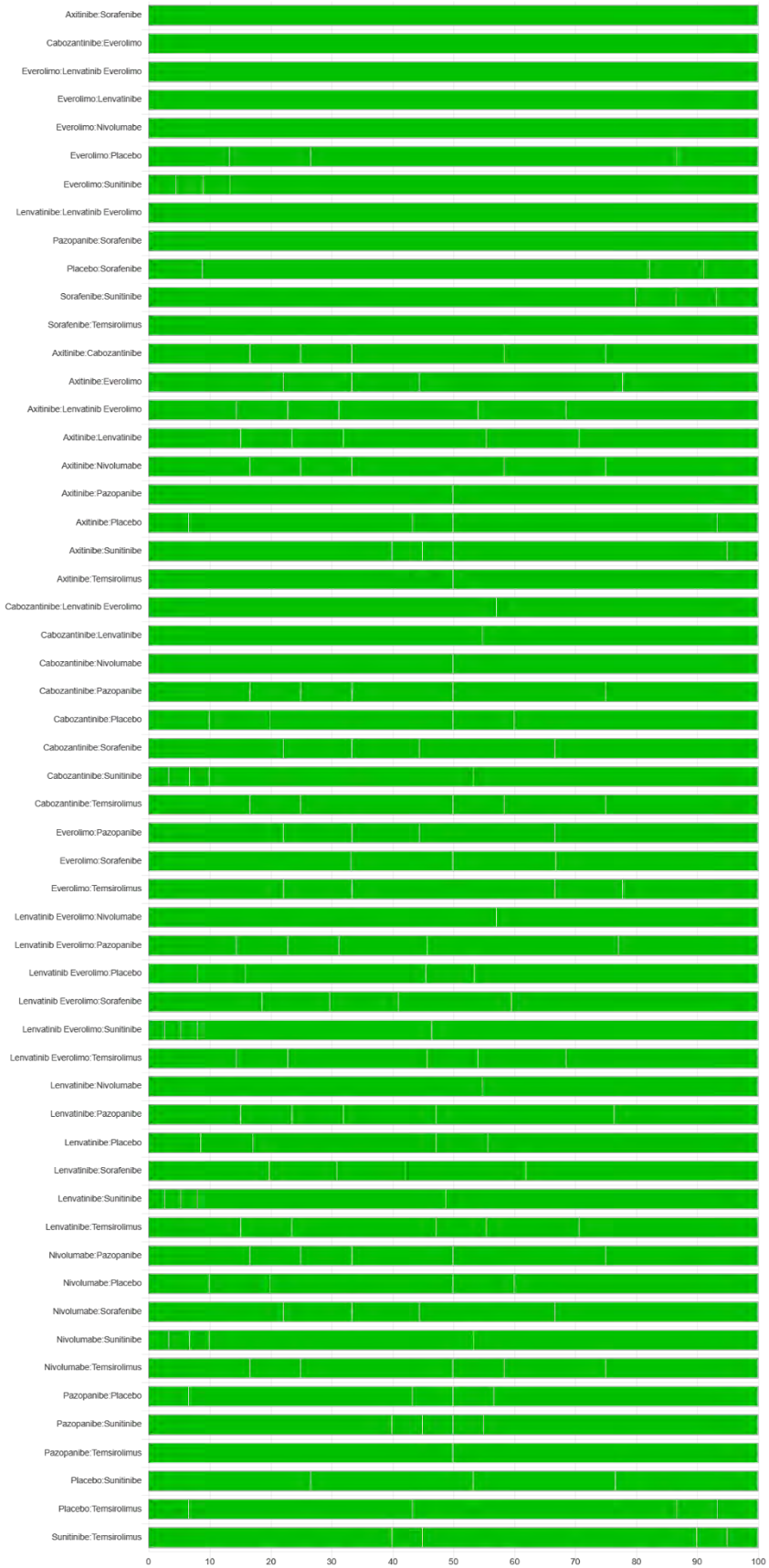
Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	14,49	8,37	-	8,37	22,86	14,49	31,41	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe	15,20	8,37	-	8,37	23,57	15,20	29,29	-	-	-
Axitinibe - Nivolumabe	16,63	8,37	-	8,37	25,00	16,63	-	25,00	-	-
Axitinibe - Pazopanibe	-	-	-	-	50,00	-	-	-	-	50,00
Axitinibe - Placebo	6,65	36,71	-	6,65	43,35	6,65	-	-	-	-
Axitinibe - Sunitinibe	39,93	5,04	-	5,04	44,97	5,04	-	-	-	-
Axitinibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	50,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	57,12	-	42,88	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	54,72	-	45,23	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	16,63	8,37	-	8,37	-	16,63	-	-	25,00	25,00
Cabozantinibe - Placebo	9,98	9,98	-	30,04	-	9,98	-	-	40,02	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	22,17	11,16	-	11,16	-	22,17	-	-	33,33	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	3,34	3,34	-	3,34	-	43,32	-	-	46,66	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	16,63	8,37	25,00	8,37	-	16,63	-	-	25,00	-
Everolimo - Pazopanibe	22,17	11,16	-	11,16	-	22,17	-	-	-	33,33
Everolimo - Sorafenibe	33,26	16,75	-	16,75	-	33,26	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Everolimo - Tensirolimo	22,17	11,16	33,33	11,16	-	22,17	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	57,12	42,88	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	14,49	8,37	-	8,37	-	14,49	31,41	-	-	22,86
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	7,98	7,98	-	29,57	-	7,98	46,48	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	18,61	11,16	-	11,16	-	18,61	40,46	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	2,67	2,67	-	2,67	-	38,42	53,56	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	14,49	8,37	22,86	8,37	-	14,49	31,41	-	-	-
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	54,72	45,23	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	15,20	8,37	-	8,37	-	15,20	29,29	-	-	23,57
Lenvatinibe - Placebo	8,55	8,55	-	30,04	-	8,55	44,31	-	-	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	19,78	11,16	-	11,16	-	19,78	38,11	-	-	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	2,67	2,67	-	2,67	-	40,78	51,21	-	-	-
Lenvatinibe - Tensirolimo	15,20	8,37	23,57	8,37	-	15,20	29,29	-	-	-
Nivolumabe:Pazopanibe	16,63	8,37	-	8,37	-	16,63	-	25,00	-	25,00
Nivolumabe:Placebo	9,98	9,98	-	30,04	-	9,98	-	40,02	-	-
Nivolumabe:Sorafenibe	22,17	11,16	-	11,16	-	22,17	-	33,33	-	-
Nivolumabe:Sunitinibe	3,34	3,34	-	3,34	-	43,32	-	46,66	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Nivolumabe:Tensirolimo	16,63	8,37	25,00	8,37	-	16,63	-	25,00	-	-
Pazopanibe:Placebo	6,65	36,71	-	6,65	-	6,65	-	-	-	43,35
Pazopanibe:Sunitinibe	39,93	5,04	-	5,04	-	5,04	-	-	-	44,97
Pazopanibe:Tensirolimo	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00
Placebo:Sunitinibe	26,64	26,64	-	23,36	-	23,36	-	-	-	-
Placebo:Tensirolimo	6,65	36,71	43,35	6,65	-	6,65	-	-	-	-
Sunitinibe:Tensirolimo	39,93	5,04	44,97	5,04	-	5,04	-	-	-	-

Figura 40. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - taxa de resposta completa.

Figura 41. Indirectness contributions – taxa de resposta completa.



Quadro 73. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - taxa de resposta parcial.

Comparadores	Axitinibe Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo Sorafenibe	Sorafenibe Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Estimativas mistas												
Axitinibe - Sorafenibe	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	59,24	20,38	-	-	-	20,38	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	21,26	57,49	-	-	-	21,26	-	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Placebo	-	-	-	-	-	20,63	26,46	-	-	26,46	26,46	-
Everolimo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	1,00	97,01	-	-	1,00	1,00	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	8,37	8,37	-	-	-	83,27	-	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Placebo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	1,85	1,85	-	-	94,46	1,85	-
Sorafenibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	4,03	4,03	-	-	4,03	87,90	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Estimativas indiretas																							
Axitinibe - Cabozantinibe	25,00		25,00		-		-		-		3,78	21,23		-		-		3,78		21,23		-	
Axitinibe - Everolimo	33,33		-		-		-		-		5,03	28,30		-		-		5,03		28,30		-	
Axitinibe - Lenvatinibe	22,96		-		14,81		8,15		-		3,78	19,19		8,15		-		3,78		19,19		-	
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	22,87		-		8,50		14,37		-		3,78	19,10		8,50		-		3,78		19,10		-	
Axitinibe - Nivolumabe	25,00		-		-		-		25,00		3,78	21,23		-		-		3,78		21,23		-	
Axitinibe - Pazopanibe	50,00		-		-		-		-		-	-		-		50,00		-		-		-	
Axitinibe - Placebo	48,62		-		-		-		-		1,39	1,39		-		-		47,23		1,39		-	
Axitinibe - Sunitinibe	46,98		-		-		-		-		3,03	3,03		-		-		3,03		43,95		-	
Axitinibe - Tensirolimo	50,00		-		-		-		-		-	-		-		-		-		-		50,00	
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-		43,21		29,62		13,59		-		-	-		13,59		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-		42,92		14,17		28,75		-		-	-		14,17		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Nivolumabe	-		50,00		-		-		50,00		-	-		-		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Pazopanibe	-		25,00		-		-		-		3,78	21,23		-		25,00		3,78		21,23		-	

Comparadores	Axitinibe Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo Sorafenibe	Sorafenibe Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Cabozantinibe - Placebo	-	30,16	-	-	-	10,32	19,84	-	-	19,84	19,84	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	-	33,33	-	-	-	5,03	28,30	-	-	5,03	28,30	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	-	49,25	-	-	-	0,75	48,51	-	-	0,75	0,75	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	-	25,00	-	-	-	3,78	21,23	-	-	3,78	21,23	25,00
Everolimo - Pazopanibe	-	-	-	-	-	5,03	28,30	-	33,33	5,03	28,30	-
Everolimo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	7,55	42,45	-	-	7,55	42,45	-
Everolimo - Tensirolimo	-	-	-	-	-	5,03	28,30	-	-	5,03	28,30	33,33
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	14,17	28,75	42,92	-	-	14,17	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	-	-	8,50	14,37	-	3,78	19,10	8,50	22,87	3,78	19,10	-
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	-	-	8,50	19,53	-	10,32	17,72	8,50	-	17,72	17,72	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	-	-	10,63	19,16	-	5,03	24,76	10,63	-	5,03	24,76	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	-	-	13,77	28,75	-	0,60	41,92	13,77	-	0,60	0,60	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	-	-	8,50	14,37	-	3,78	19,10	8,50	-	3,78	19,10	22,87
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	29,62	13,59	43,21	-	-	13,59	-	-	-	-

Comparadores	Axitinibe Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo Sorafenibe	Sorafenibe Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Lenvatinibe - Pazopanibe	-	-	14,81	8,15	-	3,78	19,19	8,15	22,96	3,78	19,19	-
Lenvatinibe - Placebo	-	-	19,97	8,15	-	10,32	17,80	8,15	-	17,80	17,80	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	-	-	19,75	10,19	-	5,03	24,90	10,19	-	5,03	24,90	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	-	-	29,62	13,19	-	0,60	42,21	13,19	-	0,60	0,60	-
Lenvatinibe - Tensirolimo	-	-	14,81	8,15	-	3,78	19,19	8,15	-	3,78	19,19	22,96
Nivolumabe - Pazopanibe	-	-	-	-	25,00	3,78	21,23	-	25,00	3,78	21,23	-
Nivolumabe - Placebo	-	-	-	-	30,16	10,32	19,84	-	-	19,84	19,84	-
Nivolumabe - Sorafenibe	-	-	-	-	33,33	5,03	28,30	-	-	5,03	28,30	-
Nivolumabe - Sunitinibe	-	-	-	-	49,25	0,75	48,51	-	-	0,75	0,75	-
Nivolumabe - Tensirolimo	-	-	-	-	25,00	3,78	21,23	-	-	3,78	21,23	25,00
Pazopanibe - Placebo	-	-	-	-	-	1,39	1,39	-	48,62	47,23	1,39	-
Pazopanibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	3,03	3,03	-	46,98	3,03	43,95	-
Pazopanibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	50,00	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	8,82	8,82	-	-	41,18	41,18	-

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Placebo - Tensirolimo	-		-		-		-		-		1,39	1,39		-		-		47,23		1,39		48,62	
Sunitinibe - Tensirolimo	-		-		-		-		-		3,03	3,03		-		-		3,03		43,95		46,98	

Quadro 74. Comparação de estudos por contribuição na NMA - taxa de resposta parcial.

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Estimativas mistas										
Axitinibe - Sorafenibe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-
Everolimo - Placebo	26,46	26,46	-	20,63	-	26,46	-	-	-	-
Everolimo - Sunitinibe	1,00	1,00	-	1,00	-	97,01	-	-	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Placebo - Sorafenibe	1,85	94,46	-	1,85	-	1,85	-	-	-	-
Sorafenibe - Sunitinibe	87,90	4,03	-	4,03	-	4,03	-	-	-	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Cabozantinibe	21,23	3,78	-	3,78	25,00	21,23	-	-	25,00	-
Axitinibe - Everolimo	28,30	5,03	-	5,03	33,33	28,30	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Axitinibe - Lenvatinibe	19,19	3,78	-	3,78	22,96	19,19	31,14	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	19,10	3,78	-	3,78	22,87	19,10	31,38	-	-	-
Axitinibe - Nivolumabe	21,23	3,78	-	3,78	25,00	21,23	-	25,00	-	-
Axitinibe - Pazopanibe	-	-	-	-	50,00	-	-	-	-	50,00
Axitinibe - Placebo	1,39	47,23	-	1,39	48,62	1,39	-	-	-	-
Axitinibe - Sunitinibe	43,95	3,03	-	3,03	46,98	3,03	-	-	-	-
Axitinibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	50,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	56,79	-	43,21	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	57,09	-	42,92	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	21,23	3,78	-	3,78	-	21,23	-	-	25,00	25,00
Cabozantinibe - Placebo	19,84	19,84	-	10,32	-	19,84	-	-	30,58	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	28,30	5,03	-	5,03	-	28,30	-	-	33,33	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	0,75	0,75	-	0,75	-	48,51	-	-	49,25	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	21,23	3,78	25,00	3,78	-	21,23	-	-	25,00	-
Everolimo - Pazopanibe	28,30	5,03	-	5,03	-	28,30	-	-	-	33,33
Everolimo - Sorafenibe	42,45	7,55	-	7,55	-	42,45	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Everolimo - Tensirolimo	28,30	5,03	33,33	5,03	-	28,30	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	57,09	42,92	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	19,10	3,78	-	3,78	-	19,10	31,38	-	-	22,87
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	17,72	17,72	-	10,32	-	17,72	36,53	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	24,76	5,03	-	5,03	-	24,76	40,42	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	0,60	0,60	-	0,60	-	41,92	56,29	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	19,10	3,78	22,87	3,78	-	19,10	31,38	-	-	-
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	56,79	43,21	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	19,19	3,78	-	3,78	-	19,19	31,14	-	-	22,96
Lenvatinibe - Placebo	17,80	17,80	-	10,32	-	17,80	36,27	-	-	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	24,90	5,03	-	5,03	-	24,90	40,13	-	-	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	0,60	0,60	-	0,60	-	42,21	56,00	-	-	-
Lenvatinibe - Tensirolimo	19,19	3,78	22,96	3,78	-	19,19	31,11	-	-	-
Nivolumabe - Pazopanibe	21,23	3,78	-	3,78	-	21,23	-	25,00	-	25,00
Nivolumabe - Placebo	19,84	19,84	-	10,32	-	19,84	-	30,16	-	-
Nivolumabe - Sorafenibe	28,30	5,03	-	5,03	-	28,30	-	33,33	-	-
Nivolumabe - Sunitinibe	0,75	0,75	-	0,75	-	48,51	-	49,25	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Nivolumabe - Tensirolimo	21,23	3,78	25,00	3,78	-	21,23	-	25,00	-	-
Pazopanibe - Placebo	1,39	47,23	-	1,39	-	1,39	-	-	-	48,62
Pazopanibe - Sunitinibe	43,95	3,03	-	3,03	-	3,03	-	-	-	46,98
Pazopanibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	41,18	41,18	-	8,82	-	8,82	-	-	-	-
Placebo - Tensirolimo	1,39	47,23	48,62	1,39	-	1,39	-	-	-	-
Sunitinibe - Tensirolimo	43,95	3,03	46,98	3,03	-	3,03	-	-	-	-

Figura 42. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - taxa de resposta parcial.

Figura 43. Indirectness contributions – taxa de resposta parcial.

Quadro 75. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - taxa de resposta de doença estável.

Comparadores	Axitinibe - Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe Everolimo	Everolimo Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo - Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe Everolimo	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo - Sorafenibe	Sorafenibe - Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Estimativas mistas												
Axitinibe - Sorafenibe	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	66,16	16,92	-	-	-	16,92	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	16,80	66,40	-	-	-	16,80	-	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Placebo	-	-	-	-	-	77,62	7,46	-	-	7,46	7,46	-
Everolimo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	5,24	84,27	-	-	5,24	5,24	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	16,29	16,29	-	-	-	67,43	-	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Placebo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	3,09	3,09	-	-	90,73	3,09	-
Sorafenibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	17,54	17,54	-	-	17,54	47,38	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00

Comparadores	Axitinibe - Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe Everolimo	Everolimo Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo - Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe Everolimo	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo - Sorafenibe	Sorafenibe - Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Estimativas indiretas												
Axitinibe - Cabozantinibe	25,00	25,00	-	-	-	17,09	7,91	-	-	17,09	7,91	-
Axitinibe - Everolimo	33,33	-	-	-	-	22,78	10,55	-	-	22,78	10,55	-
Axitinibe - Lenvatinibe	23,31	-	16,54	6,77	-	16,98	6,33	6,77	-	16,98	6,33	-
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	23,32	-	6,72	16,60	-	16,99	6,33	6,72	-	16,99	6,33	-
Axitinibe - Nivolumabe	25,00	-	-	-	25,00	17,09	7,91	-	-	17,09	7,91	-
Axitinibe - Pazopanibe	50,00	-	-	-	-	-	-	-	50,00	-	-	-
Axitinibe - Placebo	47,68	-	-	-	-	2,32	2,32	-	-	45,37	2,32	-
Axitinibe - Sunitinibe	36,85	-	-	-	-	13,16	13,16	-	-	13,16	23,69	-
Axitinibe - Tensirolimo	50,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50,00
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	44,36	33,08	11,28	-	-	-	11,28	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	44,40	11,20	33,20	-	-	-	11,20	-	-	-	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	50,00	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	-

Comparadores	Axitinibe - Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe Everolimo	Everolimo Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo - Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe Everolimo	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo - Sorafenibe	Sorafenibe - Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Cabozantinibe - Pazopanibe	-	25,00	-	-	-	17,09	7,91	-	25,00	17,09	7,91	-
Cabozantinibe - Placebo	-	44,41	-	-	-	38,81	5,60	-	-	5,60	5,60	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	-	33,33	-	-	-	22,78	10,55	-	-	22,78	10,55	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	-	46,07	-	-	-	3,93	42,14	-	-	3,93	3,93	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	-	25,00	-	-	-	17,09	7,91	-	-	17,09	7,91	25,00
Everolimo - Pazopanibe	-	-	-	-	-	22,78	10,55	-	33,33	22,78	10,55	-
Everolimo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	34,18	15,83	-	-	34,18	15,83	-
Everolimo - Tensirolimo	-	-	-	-	-	22,78	10,55	-	-	22,78	10,55	33,33
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	11,20	33,20	44,40	-	-	11,20	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	-	-	6,72	16,60	-	16,99	6,33	6,72	23,32	16,99	6,33	-
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	-	-	8,22	33,20	-	36,94	4,48	8,22	-	4,48	4,48	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	-	-	8,40	22,13	-	22,62	7,91	8,40	-	22,62	7,91	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	-	-	9,10	33,20	-	3,15	39,16	9,10	-	3,15	3,15	-

Comparadores	Axitinibe - Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe Everolimo	Everolimo Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo - Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe Everolimo	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo - Sorafenibe	Sorafenibe - Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	-	-	6,72	16,60	-	16,99	6,33	6,72	-	16,99	6,33	23,32
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	33,08	11,28	44,36	-	-	11,28	-	-	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	-	-	16,54	6,77	-	16,98	6,33	6,77	23,31	16,98	6,33	-
Lenvatinibe - Placebo	-	-	33,08	8,30	-	36,90	4,48	8,30	-	4,48	4,48	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	-	-	22,05	8,46	-	22,60	7,91	8,46	-	22,60	7,91	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	-	-	33,08	9,18	-	3,15	39,12	9,18	-	3,15	3,15	-
Lenvatinibe - Tensirolimo	-	-	16,54	6,77	-	16,98	6,33	6,77	-	16,98	6,33	23,31
Nivolumabe - Pazopanibe	-	-	-	-	25,00	17,09	7,91	-	25,00	17,09	7,91	-
Nivolumabe - Placebo	-	-	-	-	44,41	38,81	5,60	-	-	5,60	5,60	-
Nivolumabe - Sorafenibe	-	-	-	-	33,33	22,78	10,55	-	-	22,78	10,55	-
Nivolumabe - Sunitinibe	-	-	-	-	46,07	3,93	42,14	-	-	3,93	3,93	-
Nivolumabe - Tensirolimo	-	-	-	-	25,00	17,09	7,91	-	-	17,09	7,91	25,00
Pazopanibe - Placebo	-	-	-	-	-	2,32	2,32	-	47,68	45,37	2,32	-

Comparadores	Axitinibe - Sorafenibe	Cabozantinibe Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe Everolimo	Everolimo Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo - Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe Everolimo	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo - Sorafenibe	Sorafenibe - Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Pazopanibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	13,16	13,16	-	36,85	13,16	23,69	-
Pazopanibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	50,00	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	30,95	30,95	-	-	19,06	19,06	-
Placebo - Tensirolimo	-	-	-	-	-	2,32	2,32	-	-	45,37	2,32	47,68
Sunitinibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	13,16	13,16	-	-	13,16	23,69	36,85

Quadro 76. Comparação de estudos por contribuição na NMA - taxa de resposta para doença estável.

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Estimativas mistas										
Axitinibe - Sorafenibe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-
Everolimo - Placebo	7,46	7,46	-	77,62	-	7,46	-	-	-	-
Everolimo - Sunitinibe	5,24	5,24	-	5,24	-	84,27	-	-	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Placebo - Sorafenibe	3,09	90,73	-	3,09	-	3,09	-	-	-	-
Sorafenibe - Sunitinibe	47,38	17,54	-	17,54	-	17,54	-	-	-	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Cabozantinibe	7,91	17,09	-	17,09	25,00	7,91	-	-	25,00	-
Axitinibe - Everolimo	10,55	22,78	-	22,78	33,33	10,55	-	-	-	-

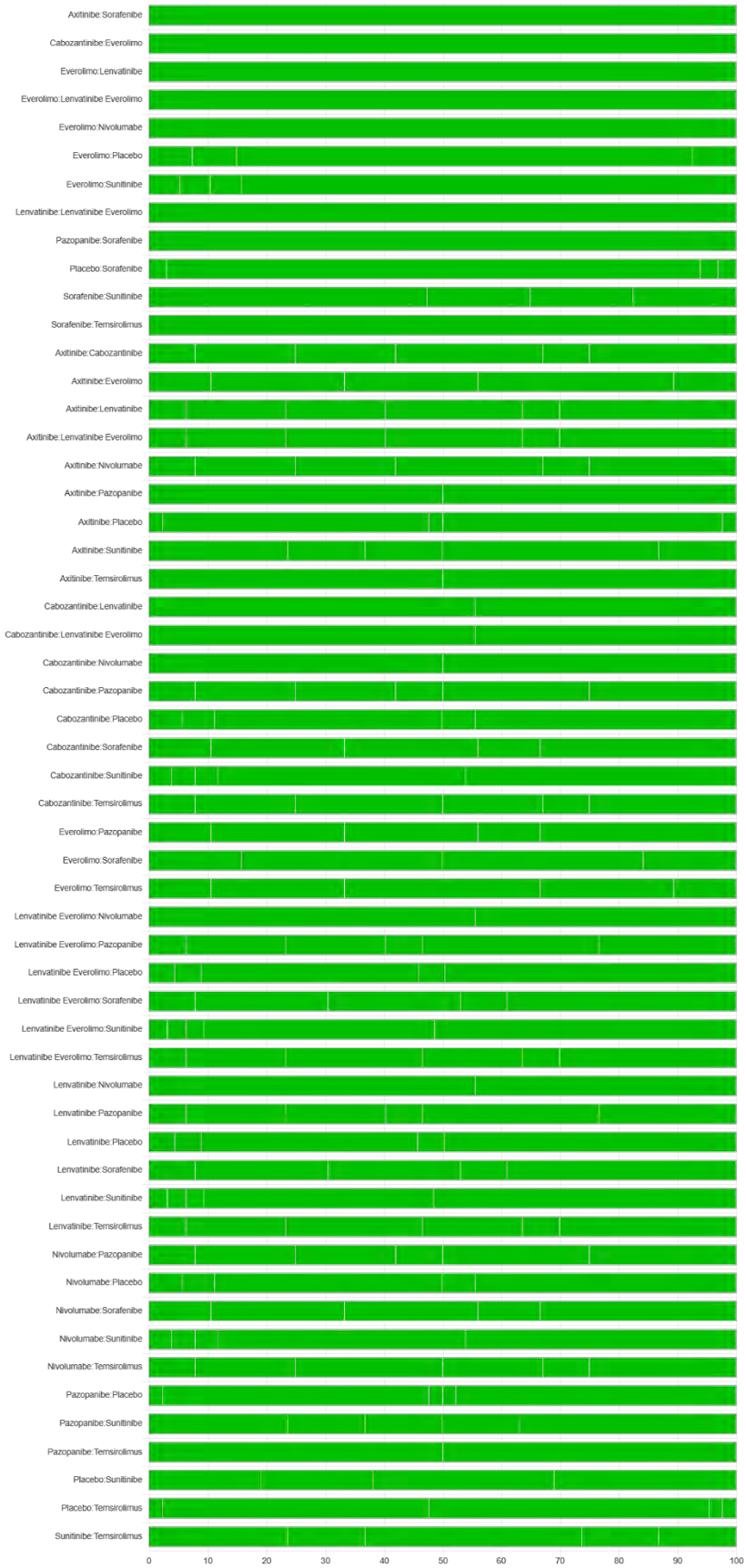
Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Axitinibe - Lenvatinibe	6,33	16,98	-	16,98	23,31	6,33	30,08	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	6,33	16,99	-	16,99	23,32	6,33	30,04	-	-	-
Axitinibe - Nivolumabe	7,91	17,09	-	17,09	25,00	7,91	-	25,00	-	-
Axitinibe - Pazopanibe	-	-	-	-	50,00	-	-	-	-	50,00
Axitinibe - Placebo	2,32	45,37	-	2,32	47,68	2,32	-	-	-	-
Axitinibe - Sunitinibe	23,69	13,16	-	13,16	36,85	13,16	-	-	-	-
Axitinibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	50,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	55,64	-	44,36	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	55,60	-	44,40	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	7,91	17,09	-	17,09	-	7,91	-	-	25,00	25,00
Cabozantinibe - Placebo	5,60	5,60	-	38,81	-	5,60	-	-	44,41	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	10,55	22,78	-	22,78	-	10,55	-	-	33,33	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	3,93	3,93	-	3,93	-	42,14	-	-	46,07	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	7,91	17,09	25,00	17,09	-	7,91	-	-	25,00	-
Everolimo - Pazopanibe	10,55	22,78	-	22,78	-	10,55	-	-	-	33,33
Everolimo - Sorafenibe	15,83	34,18	-	34,18	-	15,83	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Everolimo - Tensirolimo	10,55	22,78	33,33	22,78	-	10,55	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	55,60	44,40	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	6,33	16,99	-	16,99	-	6,33	30,04	-	-	23,32
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	4,48	4,48	-	36,94	-	4,48	49,63	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	7,91	22,62	-	22,62	-	7,91	38,93	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	3,15	3,15	-	3,15	-	39,16	51,41	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	6,33	16,99	23,32	16,99	-	6,33	30,04	-	-	-
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	55,64	44,36	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	6,33	16,98	-	16,98	-	6,33	30,08	-	-	23,31
Lenvatinibe - Placebo	4,48	4,48	-	36,90	-	4,48	49,67	-	-	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	7,91	22,60	-	22,60	-	7,91	38,97	-	-	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	3,15	3,15	-	3,15	-	39,12	51,45	-	-	-
Lenvatinibe - Tensirolimo	6,33	16,98	23,31	16,98	-	6,33	30,08	-	-	-
Nivolumabe - Pazopanibe	7,91	17,09	-	17,09	-	7,91	-	25,00	-	25,00
Nivolumabe - Placebo	5,60	5,60	-	38,81	-	5,60	-	44,41	-	-
Nivolumabe - Sorafenibe	10,55	22,78	-	22,78	-	10,55	-	33,33	-	-
Nivolumabe - Sunitinibe	3,93	3,93	-	3,93	-	42,14	-	46,07	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Nivolumabe - Tensirolimo	7,91	17,09	25,00	17,09	-	7,91	-	25,00	-	-
Pazopanibe - Placebo	2,32	45,37	-	2,32	-	2,32	-	-	-	47,68
Pazopanibe - Sunitinibe	23,69	13,16	-	13,16	-	13,16	-	-	-	36,85
Pazopanibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	19,06	19,06	-	30,95	-	30,95	-	-	-	-
Placebo - Tensirolimo	2,32	45,37	47,68	2,32	-	2,32	-	-	-	-
Sunitinibe - Tensirolimo	23,69	13,16	36,85	13,16	-	13,16	-	-	-	-

Figura 44. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - taxa de resposta para doença estável.

Figura 45. Indirectness contributions – taxa de resposta para doença estável.



Quadro 77. Comparação de intervenções por contribuição na NMA - taxa de resposta de doença progressiva.

Comparadores	Axitinibe Sorafenibe	Cabozantinibe - Everolimo	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Nivolumabe	Everolimo Placebo	Everolimo Sunitinibe	Lenvatinibe Lenvatinibe	Pazopanibe Sorafenibe	Placebo Sorafenibe	Sorafenibe Sunitinibe	Sorafenibe Tensirolimo
Estimativas mistas												
Axitinibe - Sorafenibe	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	11,79	76,43	-	-	-	11,79	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	68,00	16,00	-	-	-	16,00	-	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Placebo	-	-	-	-	-	79,35	6,88	-	-	6,88	6,88	-
Everolimo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	8,24	75,29	-	-	8,24	8,24	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	22,22	22,22	-	-	-	55,57	-	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Placebo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	4,03	4,03	-	-	87,90	4,03	-
Sorafenibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	14,18	14,18	-	-	14,18	57,46	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Estimativas indiretas												

Comparadores	Axitinibe - Sorafenibe	Cabozantinibe - Everolimo	Everolimo - Lenvatinibe	Everolimo - Lenvatinibe	Everolimo - Nivolumabe	Everolimo - Placebo	Everolimo - Sunitinibe	Lenvatinibe - Lenvatinibe	Pazopanibe - Sorafenibe	Placebo - Sorafenibe	Sorafenibe - Sunitinibe	Sorafenibe - Tensirolimo
Axitinibe - Cabozantinibe	25,00	25,00	-	-	-	16,81	8,19	-	-	16,81	8,19	-
Axitinibe - Everolimo	33,33	-	-	-	-	22,42	10,92	-	-	22,42	10,92	-
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	23,82	-	4,71	19,11	-	16,81	7,01	4,71	-	16,81	7,01	-
Axitinibe - Lenvatinibe	23,40	-	17,00	6,40	-	16,81	6,59	6,40	-	16,81	6,59	-
Axitinibe - Nivolumabe	25,00	-	-	-	25,00	16,81	8,19	-	-	16,81	8,19	-
Axitinibe - Pazopanibe	50,00	-	-	-	-	-	-	-	50,00	-	-	-
Axitinibe - Placebo	46,98	-	-	-	-	3,03	3,03	-	-	43,95	3,03	-
Axitinibe - Sunitinibe	39,37	-	-	-	-	10,64	10,64	-	-	10,64	28,73	-
Axitinibe - Tensirolimo	50,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50,00
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	46,07	7,86	38,22	-	-	-	7,86	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	44,67	34,00	10,67	-	-	-	10,67	-	-	-	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	50,00	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	-	25,00	-	-	-	16,81	8,19	-	25,00	16,81	8,19	-
Cabozantinibe - Placebo	-	44,84	-	-	-	39,68	5,16	-	-	5,16	5,16	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	-	33,33	-	-	-	22,42	10,92	-	-	22,42	10,92	-

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe - Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Cabozantinibe - Sunitinibe	-		43,82	-		-		-		6,18		37,65		-		-		6,18		6,18		-	
Cabozantinibe - Tensirolimo	-		25,00	-		-		-		16,81		8,19		-		-		16,81		8,19		25,00	
Everolimo - Pazopanibe	-		-	-		-		-		22,42		10,92		-		33,33		22,42		10,92		-	
Everolimo - Sorafenibe	-		-	-		-		-		33,63		16,38		-		-		33,63		16,38		-	
Everolimo - Tensirolimo	-		-	-		-		-		22,42		10,92		-		-		22,42		10,92		33,33	
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-		-	7,86		38,22		46,07		-		-		7,86		-		-		-		-	
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	-		-	4,71		19,11		-		16,81		7,01		4,71		23,82		16,81		7,01		-	
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	-		-	5,10		38,22		-		39,19		4,13		5,10		-		4,13		4,13		-	
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	-		-	5,89		25,48		-		22,42		8,95		5,89		-		22,42		8,95		-	
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	-		-	4,71		37,93		-		5,00		37,65		4,71		-		5,00		5,00		-	
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	-		-	4,71		19,11		-		16,81		7,01		4,71		-		16,81		7,01		23,82	
Lenvatinibe - Nivolumabe	-		-	34,00		10,67		44,67		-		-		10,67		-		-		-		-	
Lenvatinibe - Pazopanibe	-		-	17,00		6,40		-		16,81		6,59		6,40		23,40		16,81		6,59		-	
Lenvatinibe - Placebo	-		-	34,00		7,91		-		37,78		4,13		7,91		-		4,13		4,13		-	
Lenvatinibe - Sorafenibe	-		-	22,67		8,00		-		22,42		8,25		8,00		-		22,42		8,25		-	

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	- Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Lenvatinibe - Sunitinibe	-		-		34,00		7,37		-		4,94		36,43		7,37		-		4,94		4,94		-	
Lenvatinibe - Tensirolimo	-		-		17,00		6,40		-		16,81		6,59		6,40		-		16,81		6,59		23,40	
Nivolumabe - Pazopanibe	-		-		-		-		25,00		16,81		8,19		-		25,00		16,81		8,19		-	
Nivolumabe - Placebo	-		-		-		-		44,84		39,68		5,16		-		-		5,16		5,16		-	
Nivolumabe - Sorafenibe	-		-		-		-		33,33		22,42		10,92		-		-		22,42		10,92		-	
Nivolumabe - Sunitinibe	-		-		-		-		43,82		6,18		37,65		-		-		6,18		6,18		-	
Nivolumabe - Tensirolimo	-		-		-		-		25,00		16,81		8,19		-		-		16,81		8,19		25,00	
Pazopanibe - Placebo	-		-		-		-		-		3,03		3,03		-		46,98		43,95		3,03		-	
Pazopanibe - Sunitinibe	-		-		-		-		-		10,64		10,64		-		39,37		10,64		28,73		-	
Pazopanibe - Tensirolimo	-		-		-		-		-		-		-		-		50,00		-		-		50,00	
Placebo - Sunitinibe	-		-		-		-		-		27,32		27,32		-		-		22,68		22,68		-	
Placebo - Tensirolimo	-		-		-		-		-		3,03		3,03		-		-		43,95		3,03		46,98	
Sunitinibe - Tensirolimo	-		-		-		-		-		10,64		10,64		-		-		10,64		28,73		39,37	

Quadro 78. Comparação de estudos por contribuição na NMA - taxa de resposta de doença progressiva.

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Estimativas mistas										
Axitinibe - Sorafenibe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-
Everolimo - Placebo	6,88	6,88	-	79,35	-	6,88	-	-	-	-
Everolimo - Sunitinibe	8,24	8,24	-	8,24	-	75,29	-	-	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Placebo - Sorafenibe	4,03	87,90	-	4,03	-	4,03	-	-	-	-
Sorafenibe - Sunitinibe	57,46	14,18	-	14,18	-	14,18	-	-	-	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Cabozantinibe	8,19	16,81	-	16,81	25,00	8,19	-	-	25,00	-
Axitinibe - Everolimo	10,92	22,42	-	22,42	33,33	10,92	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	7,01	16,81	-	16,81	23,82	7,01	28,54	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe	6,59	16,81	-	16,81	23,40	6,59	29,80	-	-	-
Axitinibe - Nivolumabe	8,19	16,81	-	16,81	25,00	8,19	-	25,00	-	-
Axitinibe - Pazopanibe	-	-	-	-	50,00	-	-	-	-	50,00
Axitinibe - Placebo	3,03	43,95	-	3,03	46,98	3,03	-	-	-	-
Axitinibe - Sunitinibe	28,73	10,64	-	10,64	39,37	10,64	-	-	-	-
Axitinibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	50,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	53,98	-	46,07	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	55,33	-	44,67	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	8,19	16,81	-	16,81	-	8,19	-	-	25,00	25,00
Cabozantinibe - Placebo	5,16	5,16	-	39,68	-	5,16	-	-	44,84	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	10,92	22,42	-	22,42	-	10,92	-	-	33,33	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	6,18	6,18	-	6,18	-	37,65	-	-	43,82	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	8,19	16,81	25,00	16,81	-	8,19	-	-	25,00	-
Everolimo - Pazopanibe	10,92	22,42	-	22,42	-	10,92	-	-	-	33,33
Everolimo - Sorafenibe	16,38	33,63	-	33,63	-	16,38	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Everolimo - Tensirolimo	10,92	22,42	33,33	22,42	-	10,92	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	53,28	46,07	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	7,01	16,81	-	16,81	-	7,01	28,54	-	-	23,82
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	4,13	4,13	-	39,19	-	4,13	48,42	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	8,95	22,42	-	22,42	-	8,95	37,26	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	5,00	5,00	-	5,00	-	37,65	47,36	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	7,01	16,81	23,82	16,81	-	7,01	28,54	-	-	-
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	55,33	44,67	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	6,59	16,81	-	16,81	-	6,59	30	-	-	23,40
Lenvatinibe - Placebo	4,13	4,13	-	37,78	-	4,13	50	-	-	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	8,25	22,42	-	22,42	-	8,25	39	-	-	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	4,94	4,94	-	4,94	-	36,43	49	-	-	-
Lenvatinibe - Tensirolimo	6,59	16,81	23,40	16,81	-	6,59	30	-	-	-
Nivolumabe - Pazopanibe	8,19	16,81	-	16,81	-	8,19	-	25,00	-	25,00
Nivolumabe - Placebo	5,16	5,16	-	39,68	-	5,16	-	44,84	-	-
Nivolumabe - Sorafenibe	10,92	22,42	-	22,42	-	10,92	-	33,33	-	-
Nivolumabe - Sunitinibe	6,18	6,18	-	6,18	-	37,65	-	43,82	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Nivolumabe - Tensirolimo	8,19	16,81	25,00	16,81	-	8,19	-	25,00	-	-
Pazopanibe - Placebo	3,03	43,95	-	3,03	-	3,03	-	-	-	46,98
Pazopanibe - Sunitinibe	28,73	10,64	-	10,64	-	10,64	-	-	-	39,37
Pazopanibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	22,68	22,68	-	27,32	-	27,32	-	-	-	-
Placebo - Tensirolimo	3,03	43,95	46,98	3,03	-	3,03	-	-	-	-
Sunitinibe - Tensirolimo	28,73	10,64	39,37	10,64	-	10,64	-	-	-	-

Figura 46. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - taxa de resposta para doença progressiva.

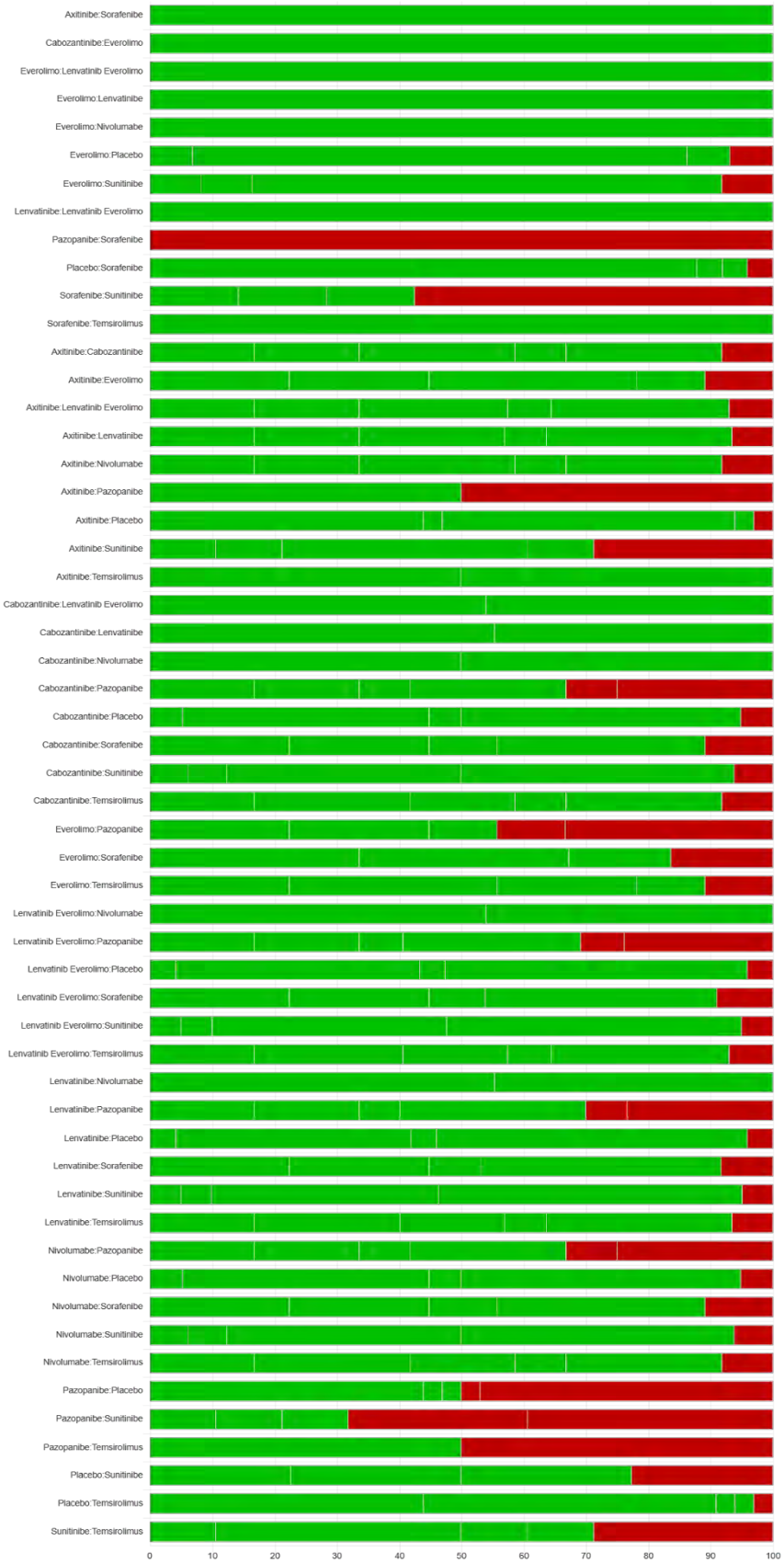


Figura 47. Indirectness contributions – taxa de resposta para doença progressiva.

Quadro 79. Comparação de intervenções por contribuição na NMA – evento adverso.

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Estimativas mistas																								
Axitinibe - Sorafenibe	100,00		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Everolimo	-		100,00		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	
Everolimo - Lenvatinibe	-		-		66,67		16,67		-		-		-		16,67		-		-		-		-	
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-		-		16,67		66,67		-		-		-		16,67		-		-		-		-	
Everolimo - Nivolumabe	-		-		-		-		100,00		-		-		-		-		-		-		-	
Everolimo - Placebo	-		-		-		-		-		74,87		8,38		-		-		8,38		8,38		-	
Everolimo - Sunitinibe	-		-		-		-		-		8,25		75,25		-		-		8,25		8,25		-	
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-		-		16,67		16,67		-		-		-		66,67		-		-		-		-	
Pazopanibe - Sorafenibe	-		-		-		-		-		-		-		-		100,00		-		-		-	
Placebo - Sorafenibe	-		-		-		-		-		8,25		8,25		-		-		75,24		8,25		-	
Sorafenibe - Sunitinibe	-		-		-		-		-		8,45		8,45		-		-		8,45		74,64		-	
Sorafenibe - Tensirolimo	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		100,00	
Estimativas indiretas																								

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Axitinibe - Cabozantinibe	25,00		25,00		-		-		-		12,53		12,47		-		-		12,53		12,47		-	
Axitinibe - Everolimo	33,33		-		-		-		-		16,70		16,63		-		-		16,70		16,63		-	
Axitinibe - Lenvatinibe	23,33		-		16,67		6,67		-		12,53		10,81		6,67		-		12,53		10,81		-	
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	23,33		-		6,67		16,67		-		12,53		10,81		6,67		-		12,53		10,81		-	
Axitinibe - Nivolumabe	25,00		-		-		-		25,00		12,53		12,47		-		-		12,53		12,47		-	
Axitinibe - Pazopanibe	50,00		-		-		-		-		-		-		-		50,00		-		-		-	
Axitinibe - Placebo	43,81		-		-		-		-		6,19		6,19		-		-		37,62		6,19		-	
Axitinibe - Sunitinibe	43,66		-		-		-		-		6,34		6,34		-		-		6,34		37,32		-	
Axitinibe - Tensirolimo	50,00		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		50,00	
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-		44,45		33,34		11,11		-		-		-		11,11		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-		44,45		11,11		33,34		-		-		-		11,11		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Nivolumabe	-		50,00		-		-		50,00		-		-		-		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Pazopanibe	-		25,00		-		-		-		12,53		12,47		-		25,00		12,53		12,47		-	
Cabozantinibe - Placebo	-		43,72		-		-		-		37,44		6,28		-		-		6,28		6,28		-	
Cabozantinibe - Sorafenibe	-		33,33		-		-		-		16,70		16,63		-		-		16,70		16,63		-	

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Cabozantinibe - Sunitinibe	-		43,81		-		-		-		6,19		37,63		-		-		6,19		6,19		-	
Cabozantinibe - Tensirolimo	-		25,00		-		-		-		12,53		12,47		-		-		12,53		12,47		25,00	
Everolimo - Pazopanibe	-		-		-		-		-		16,70		16,63		-		33,33		16,70		16,63		-	
Everolimo - Sorafenibe	-		-		-		-		-		25,06		24,95		-		-		25,06		24,95		-	
Everolimo - Tensirolimo	-		-		-		-		-		16,70		16,63		-		-		16,70		16,63		33,33	
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-		-		11,11		33,34		44,45		-		-		11,11		-		-		-		-	
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	-		-		6,67		16,67		-		12,53		10,81		6,67		23,33		12,53		10,81		-	
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	-		-		7,76		33,34		-		36,07		5,03		7,76		-		5,03		5,03		-	
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	-		-		8,33		22,22		-		16,70		13,85		8,33		-		16,70		13,85		-	
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	-		-		7,81		33,34		-		4,95		36,20		7,81		-		4,95		4,95		-	
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	-		-		6,67		16,67		-		12,53		10,81		6,67		-		12,53		10,81		23,33	
Lenvatinibe - Nivolumabe	-		-		33,34		11,11		44,45		-		-		11,11		-		-		-		-	
Lenvatinibe - Pazopanibe	-		-		16,67		6,67		-		12,53		10,81		6,67		23,33		12,53		10,81		-	
Lenvatinibe - Placebo	-		-		33,34		7,76		-		36,07		5,03		7,76		-		5,03		5,03		-	
Lenvatinibe - Sorafenibe	-		-		22,22		8,33		-		16,70		13,85		8,33		-		16,70		13,85		-	

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Tensirolimo
Lenvatinibe - Sunitinibe	-		-		33,34		7,81		-		4,95		36,20		7,81		-		4,95		4,95		-	
Lenvatinibe - Tensirolimo	-		-		16,67		6,67		-		12,53		10,81		6,67		-		12,53		10,81		23,33	
Nivolumabe - Pazopanibe	-		-		-		-		25,00		12,53		12,47		-		25,00		12,53		12,47		-	
Nivolumabe - Placebo	-		-		-		-		43,72		37,44		6,28		-		-		6,28		6,28		-	
Nivolumabe - Sorafenibe	-		-		-		-		33,33		16,70		16,63		-		-		16,70		16,63		-	
Nivolumabe - Sunitinibe	-		-		-		-		43,81		6,19		37,63		-		-		6,19		6,19		-	
Nivolumabe - Tensirolimo	-		-		-		-		25,00		12,53		12,47		-		-		12,53		12,47		25,00	
Pazopanibe - Placebo	-		-		-		-		-		6,19		6,19		-		43,81		37,62		6,19		-	
Pazopanibe - Sunitinibe	-		-		-		-		-		6,34		6,34		-		43,66		6,34		37,32		-	
Pazopanibe - Tensirolimo	-		-		-		-		-		-		-		-		50,00		-		-		50,00	
Placebo - Sunitinibe	-		-		-		-		-		25,06		25,06		-		-		24,94		24,94		-	
Placebo - Tensirolimo	-		-		-		-		-		6,19		6,19		-		-		37,62		6,19		43,81	
Sunitinibe - Tensirolimo	-		-		-		-		-		6,34		6,34		-		-		6,34		37,32		43,66	

Quadro 80. Comparação de estudos por contribuição na NMA - evento adverso.

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Sorafenibe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-
Everolimo - Placebo	8,38	8,38	-	74,87	-	8,38	-	-	-	-
Everolimo - Sunitinibe	8,25	8,25	-	8,25	-	75,25	-	-	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Placebo - Sorafenibe	8,25	75,24	-	8,25	-	8,25	-	-	-	-
Sorafenibe - Sunitinibe	74,64	8,45	-	8,45	-	8,45	-	-	-	-
Sorafenibe - Tensirolimo	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Cabozantinibe	12,47	12,53	-	12,53	25,00	12,47	-	-	25,00	-
Axitinibe - Everolimo	16,63	16,70	-	16,70	33,33	16,63	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Axitinibe - Lenvatinibe	10,81	12,53	-	12,53	23,33	10,81	30,00	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	10,81	12,53	-	12,53	23,33	10,81	30,00	-	-	-
Axitinibe - Nivolumabe	12,47	12,53	-	12,53	25,00	12,47	-	25,00	-	-
Axitinibe - Pazopanibe	-	-	-	-	50,00	-	-	-	-	50,00
Axitinibe - Placebo	6,19	37,62	-	6,19	43,81	6,19	-	-	-	-
Axitinibe - Sunitinibe	37,32	6,34	-	6,34	43,66	6,34	-	-	-	-
Axitinibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	50,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	55,56	-	44,45	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	55,56	-	44,45	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	12,47	12,53	-	12,53	-	12,47	-	-	25,00	25,00
Cabozantinibe - Placebo	6,28	6,28	-	37,44	-	6,28	-	-	43,72	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	16,63	16,70	-	16,70	-	16,63	-	-	33,33	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	6,19	6,19	-	6,19	-	37,63	-	-	43,81	-
Cabozantinibe - Tensirolimo	12,47	12,53	25,00	12,53	-	12,47	-	-	25,00	-
Everolimo - Pazopanibe	16,63	16,70	-	16,70	-	16,63	-	-	-	33,33
Everolimo - Sorafenibe	24,95	25,06	-	25,06	-	24,95	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Everolimo - Tensirolimo	16,63	16,70	33,33	16,70	-	16,63	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	55,56	44,45	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	10,81	12,53	-	12,53	-	10,81	30,00	-	-	23,33
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	5,03	5,03	-	36,07	-	5,03	48,85	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	13,85	16,70	-	16,70	-	13,85	38,89	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	4,95	4,95	-	4,95	-	36,20	49	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Tensirolimo	10,81	12,53	23,33	12,53	-	10,81	30	-	-	-
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	56	44,45	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	10,81	12,53	-	12,53	-	10,81	30	-	-	23,33
Lenvatinibe - Placebo	5,03	5,03	-	36,07	-	5,03	49	-	-	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	13,85	16,70	-	16,70	-	13,85	39	-	-	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	4,95	4,95	-	4,95	-	36,20	49	-	-	-
Lenvatinibe - Tensirolimo	10,81	12,53	23,33	12,53	-	10,81	30,00	-	-	-
Nivolumabe - Pazopanibe	12,47	12,53	-	12,53	-	12,47	-	25,00	-	25,00
Nivolumabe - Placebo	6,28	6,28	-	37,44	-	6,28	-	43,72	-	-
Nivolumabe - Sorafenibe	16,63	16,70	-	16,70	-	16,63	-	33,33	-	-
Nivolumabe - Sunitinibe	6,19	6,19	-	6,19	-	37,63	-	43,81	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Nivolumabe - Tensirolimo	12,47	12,53	25,00	12,53	-	12,47	-	25,00	-	-
Pazopanibe - Placebo	6,19	37,62	-	6,19	-	6,19	-	-	-	43,81
Pazopanibe - Sunitinibe	37,32	6,34	-	6,34	-	6,34	-	-	-	43,66
Pazopanibe - Tensirolimo	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	24,94	24,94	-	25,06	-	25,06	-	-	-	-
Placebo - Tensirolimo	6,19	37,62	43,81	6,19	-	6,19	-	-	-	-
Sunitinibe - Tensirolimo	37,32	6,34	43,66	6,34	-	6,34	-	-	-	-

Figura 48. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - evento adverso.

Figura 49. Indirectness contributions – taxa de resposta para evento adverso.

Quadro 81. Comparação de intervenções por contribuição na NMA – evento adverso sério.

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Temsirolimus
Estimativas indiretas																								
Axitinibe - Sorafenibe	100,00		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Everolimo	-		100,00		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	
Everolimo - Lenvatinibe	-		-		67,49		16,26		-		-		-		16,26		-		-		-		-	
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-		-		16,79		66,42		-		-		-		16,79		-		-		-		-	
Everolimo - Nivolumabe	-		-		-		-		100,00		-		-		-		-		-		-		-	
Everolimo - Placebo	-		-		-		-		-		75,18		8,27		-		-		8,27		8,27		-	
Everolimo - Sunitinibe	-		-		-		-		-		8,25		75,26		-		-		8,25		8,25		-	
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-		-		16,95		16,95		-		-		-		66,10		-		-		-		-	
Pazopanibe - Sorafenibe	-		-		-		-		-		-		-		-		100,00		-		-		-	
Placebo - Sorafenibe	-		-		-		-		-		8,06		8,06		-		-		75,82		8,06		-	
Sorafenibe - Sunitinibe	-		-		-		-		-		8,75		8,75		-		-		8,75		73,74		-	
Sorafenibe - Temsirolimus	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		100,00	
Estimativas indiretas																								

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Temsirolimus
Axitinibe - Cabozantinibe	25,00		25,00		-		-		-		12,75		12,25		-		-		12,75		12,25		-	
Axitinibe - Everolimo	33,33		-		-		-		-		17,00		16,33		-		-		17,00		16,33		-	
Axitinibe - Lenvatinibe	23,37		-		16,87		6,50		-		12,75		10,62		6,50		-		12,75		10,62		-	
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	23,32		-		6,72		16,61		-		12,75		10,57		6,72		-		12,75		10,57		-	
Axitinibe - Nivolumabe	25,00		-		-		-		25,00		12,75		12,25		-		-		12,75		12,25		-	
Axitinibe - Pazopanibe	50,00		-		-		-		-		-		-		-		50,00		-		-		-	
Axitinibe - Placebo	43,96		-		-		-		-		6,05		6,05		-		-		37,91		6,05		-	
Axitinibe - Sunitinibe	43,44		-		-		-		-		6,57		6,57		-		-		6,57		36,87		-	
Axitinibe - Temsirolimus	50,00		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		50,00	
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-		44,58		33,75		10,84		-		-		-		10,84		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-		44,40		11,19		33,21		-		-		-		11,19		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Nivolumabe	-		50,00		-		-		50,00		-		-		-		-		-		-		-	
Cabozantinibe - Pazopanibe	-		25,00		-		-		-		12,75		12,25		-		25,00		12,75		12,25		-	
Cabozantinibe - Placebo	-		43,80		-		-		-		37,59		6,21		-		-		6,21		6,21		-	
Cabozantinibe - Sorafenibe	-		33,33		-		-		-		17,00		16,33		-		-		17,00		16,33		-	

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Temsirolimus
Cabozantinibe - Sunitinibe	-		43,82		-		-		-		6,19		37,63		-		-		6,19		6,19		-	
Cabozantinibe - Temsirolimus	-		25,00		-		-		-		12,75		12,25		-		-		12,75		12,25		25,00	
Everolimo - Pazopanibe	-		-		-		-		-		17,00		16,33		-		33,33		17,00		16,33		-	
Everolimo - Sorafenibe	-		-		-		-		-		25,50		24,50		-		-		25,50		24,50		-	
Everolimo - Temsirolimus	-		-		-		-		-		17,00		16,33		-		-		17,00		16,33		33,33	
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-		-		11,19		33,21		44,40		-		-		11,19		-		-		-		-	
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	-		-		6,72		16,61		-		12,75		10,57		6,72		23,32		12,75		10,57		-	
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	-		-		7,88		33,21		-		36,13		4,96		7,88		-		4,96		4,96		-	
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	-		-		8,40		22,14		-		17,00		13,54		8,40		-		17,00		13,54		-	
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	-		-		7,89		33,21		-		4,95		36,16		7,89		-		4,95		4,95		-	
Lenvatinibe Everolimo - Temsirolimus	-		-		6,72		16,61		-		12,75		10,57		6,72		-		12,75		10,57		23,32	
Lenvatinibe - Nivolumabe	-		-		33,75		10,84		44,58		-		-		10,84		-		-		-		-	
Lenvatinibe - Pazopanibe	-		-		16,87		6,50		-		12,75		10,62		6,50		23,37		12,75		10,62		-	
Lenvatinibe - Placebo	-		-		33,75		7,53		-		36,31		4,96		7,53		-		4,96		4,96		-	
Lenvatinibe - Sorafenibe	-		-		22,50		8,13		-		17,00		13,62		8,13		-		17,00		13,62		-	

Comparadores	Axitinibe	Sorafenibe	Cabozantinibe	Everolimo	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Lenvatinibe	Everolimo	Nivolumabe	Everolimo	Placebo	Everolimo	Sunitinibe	Lenvatinibe	Lenvatinibe	Pazopanibe	Sorafenibe	Placebo	Sorafenibe	Sorafenibe	Sunitinibe	Sorafenibe	Temsirolimus
Lenvatinibe - Sunitinibe	-		-		33,75		7,54		-		4,95		36,34		7,54		-		4,95		4,95		-	
Lenvatinibe - Temsirolimus	-		-		16,87		6,50		-		12,75		10,62		6,50		-		12,75		10,62		23,37	
Nivolumabe - Pazopanibe	-		-		-		-		25,00		12,75		12,25		-		25,00		12,75		12,25		-	
Nivolumabe - Placebo	-		-		-		-		43,80		37,59		6,21		-		-		6,21		6,21		-	
Nivolumabe - Sorafenibe	-		-		-		-		33,33		17,00		16,33		-		-		17,00		16,33		-	
Nivolumabe - Sunitinibe	-		-		-		-		43,82		6,19		37,63		-		-		6,19		6,19		-	
Nivolumabe - Temsirolimus	-		-		-		-		25,00		12,75		12,25		-		-		12,75		12,25		25,00	
Pazopanibe - Placebo	-		-		-		-		-		6,05		6,05		-		43,96		37,91		6,05		-	
Pazopanibe - Sunitinibe	-		-		-		-		-		6,57		6,57		-		43,44		6,57		36,87		-	
Pazopanibe - Temsirolimus	-		-		-		-		-		-		-		-		50,00		-		-		50,00	
Placebo - Sunitinibe	-		-		-		-		-		25,22		25,22		-		-		24,78		24,78		-	
Placebo - Temsirolimus	-		-		-		-		-		6,05		6,05		-		-		37,91		6,05		43,96	
Sunitinibe - Temsirolimus	-		-		-		-		-		6,57		6,57		-		-		6,57		36,87		43,43	

Quadro 82. Comparação de estudos por contribuição na NMA - evento adverso sério.

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Estimativas mistas										
Axitinibe - Sorafenibe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-
Everolimo - Placebo	8,27	8,27	-	75,18	-	8,27	-	-	-	-
Everolimo - Sunitinibe	8,25	8,25	-	8,25	-	75,26	-	-	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Placebo - Sorafenibe	8,06	75,82	-	8,06	-	8,06	-	-	-	-
Sorafenibe - Sunitinibe	73,74	8,75	-	8,75	-	8,75	-	-	-	-
Sorafenibe - Temsirolimus	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Cabozantinibe	12,25	12,75	-	12,75	25,00	12,25	-	-	25,00	-
Axitinibe - Everolimo	16,33	17,00	-	17,00	33,33	16,33	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Axitinibe - Lenvatinibe	10,62	12,75	-	12,75	23,37	10,62	29,88	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	10,57	12,75	-	12,75	23,32	10,57	30,04	-	-	-
Axitinibe - Nivolumabe	12,25	12,75	-	12,75	25,00	12,25	-	25,00	-	-
Axitinibe - Pazopanibe	-	-	-	-	50,00	-	-	-	-	50,00
Axitinibe - Placebo	6,05	37,91	-	6,05	43,96	6,05	-	-	-	-
Axitinibe - Sunitinibe	36,87	6,57	-	6,57	43,44	6,57	-	-	-	-
Axitinibe - Temsirolimus	-	-	50,00	-	50,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	55,42	-	44,58	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	55,60	-	44,40	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	12,25	12,75	-	12,75	-	12,25	-	-	25,00	25,00
Cabozantinibe - Placebo	6,21	6,21	-	37,59	-	6,21	-	-	43,80	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	16,33	17,00	-	17,00	-	16,33	-	-	33,33	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	6,19	6,19	-	6,19	-	37,63	-	-	43,82	-
Cabozantinibe - Temsirolimus	12,25	12,75	25,00	12,75	-	12,25	-	-	25,00	-
Everolimo - Pazopanibe	16,33	17,00	-	17,00	-	16,33	-	-	-	33,33

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Everolimo - Sorafenibe	24,50	25,50	-	25,50	-	24,50	-	-	-	-
Everolimo - Temsirolimus	16,33	17,00	33,33	17,00	-	16,33	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	55,60	44,40	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	10,57	12,75	-	12,75	-	10,57	30,04	-	-	23,32
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	4,96	4,96	-	36,13	-	4,96	48,98	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	13,54	17,00	-	17,00	-	13,54	38,93	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	4,95	4,95	-	4,95	-	36,16	49,00	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Temsirolimus	10,57	12,75	23,32	12,75	-	10,57	30,04	-	-	-
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	55,42	44,58	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	10,62	12,75	-	12,75	-	10,62	29,88	-	-	23,37
Lenvatinibe - Placebo	4,96	4,96	-	36,31	-	4,96	48,80	-	-	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	13,62	17,00	-	17,00	-	13,62	38,75	-	-	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	4,95	4,95	-	4,95	-	36,34	48,82	-	-	-
Lenvatinibe - Temsirolimus	10,62	12,75	23,37	12,75	-	10,62	29,88	-	-	-
Nivolumabe - Pazopanibe	12,25	12,75	-	12,75	-	12,25	-	25,00	-	25,00
Nivolumabe - Placebo	6,21	6,21	-	37,59	-	6,21	-	43,80	-	-
Nivolumabe - Sorafenibe	16,33	17,00	-	17,00	-	16,33	-	33,33	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Nivolumabe - Sunitinibe	6,19	6,19	-	6,19	-	37,63	-	43,82	-	-
Nivolumabe - Temsirolimus	12,25	12,75	25,00	12,75	-	12,25	-	25,00	-	-
Pazopanibe - Placebo	6,05	37,91	-	6,05	-	6,05	-	-	-	43,96
Pazopanibe - Sunitinibe	36,87	6,57	-	6,57	-	6,57	-	-	-	43,44
Pazopanibe - Temsirolimus	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	24,78	24,78	-	25,22	-	25,22	-	-	-	-
Placebo - Temsirolimus	6,05	37,91	43,96	6,05	-	6,05	-	-	-	-
Sunitinibe - Temsirolimus	36,87	6,57	43,44	6,57	-	6,57	-	-	-	-

Figura 50. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - evento adverso sério.

Figura 51. Indirectness contributions – evento adverso sério.

Quadro 83. Comparação de intervenções por contribuição na NMA – descontinuação devido a evento adverso.

random OR	Axitinibe:Sorafenibe	Cabozantinibe:Everolimo	Everolimo:Lenvatinibe	Everolimo:Lenvatinibe	Everolimo:Nivolumabe	Everolimo:Placebo	Everolimo:Sunitinibe	Lenvatinibe:Lenvatinibe	Pazopanibe:Sorafenibe	Placebo:Sorafenibe	Sorafenibe:Sunitinibe	Sorafenibe:Temsirolimus
Estimativas mistas												
Axitinibe - Sorafenibe	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	16,99	66,03	-	-	-	16,99	-	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	65,52	17,24	-	-	-	17,24	-	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Everolimo - Placebo	-	-	-	-	-	69,42	10,19	-	-	10,19	10,19	-
Everolimo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	7,21	78,36	-	-	7,21	7,21	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	15,77	15,77	-	-	-	68,46	-	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Placebo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	7,19	7,19	-	-	78,42	7,19	-
Sorafenibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	8,73	8,73	-	-	8,73	73,81	-
Sorafenibe - Temsirolimus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Estimativas indiretas												

random OR	Axitinibe:Sorafenibe	Cabozantinibe:Everolimo	Everolimo:Lenvatinibe	Everolimo:Lenvatinibe	Everolimo:Nivolumabe	Everolimo:Placebo	Everolimo:Sunitinibe	Lenvatinibe:Lenvatinibe	Pazopanibe:Sorafenibe	Placebo:Sorafenibe	Sorafenibe:Sunitinibe	Sorafenibe:Temsirolimus
Axitinibe - Cabozantinibe	25,00	25,00	-	-	-	11,96	13,04	-	-	11,96	13,04	-
Axitinibe - Everolimo	33,33	-	-	-	-	15,94	17,39	-	-	15,94	17,39	-
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	23,30	-	6,79	16,51	-	11,96	11,34	6,79	-	11,96	11,34	-
Axitinibe - Lenvatinibe	23,28	-	16,38	6,90	-	11,96	11,32	6,90	-	11,96	11,32	-
Axitinibe - Nivolumabe	25,00	-	-	-	25,00	11,96	13,04	-	-	11,96	13,04	-
Axitinibe - Pazopanibe	50,00	-	-	-	-	-	-	-	50,00	-	-	-
Axitinibe - Placebo	44,61	-	-	-	-	5,40	5,40	-	-	39,21	5,40	-
Axitinibe - Sunitinibe	43,45	-	-	-	-	6,55	6,55	-	-	6,55	36,91	-
Axitinibe - Temsirolimus	50,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50,00
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	44,34	11,32	33,02	-	-	-	11,32	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	44,25	32,76	11,49	-	-	-	11,49	-	-	-	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	50,00	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	-	25,00	-	-	-	11,96	13,04	-	25,00	11,96	13,04	-
Cabozantinibe - Placebo	-	42,36	-	-	-	34,71	7,65	-	-	7,65	7,65	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	-	33,33	-	-	-	15,94	17,39	-	-	15,94	17,39	-

random OR	Axitinibe:Sorafenibe	Cabozantinibe:Everolimo	Everolimo:Lenvatinibe	Everolimo:Lenvatinibe	Everolimo:Nivolumabe	Everolimo:Placebo	Everolimo:Sunitinibe	Lenvatinibe:Lenvatinibe	Pazopanibe:Sorafenibe	Placebo:Sorafenibe	Sorafenibe:Sunitinibe	Sorafenibe:Temsirolimus
Cabozantinibe - Sunitinibe	-	44,59	-	-	-	5,41	39,18	-	-	5,41	5,41	-
Cabozantinibe - Temsirolimus	-	25,00	-	-	-	11,96	13,04	-	-	11,96	13,04	25,00
Everolimo - Pazopanibe	-	-	-	-	-	15,94	17,39	-	33,33	15,94	17,39	-
Everolimo - Sorafenibe	-	-	-	-	-	23,92	26,09	-	-	23,92	26,09	-
Everolimo - Temsirolimus	-	-	-	-	-	15,94	17,39	-	-	15,94	17,39	33,33
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	11,32	33,02	44,34	-	-	11,32	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	-	-	6,79	16,51	-	11,96	11,34	6,79	23,30	11,96	11,34	-
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	-	-	7,25	33,02	-	34,15	6,12	7,25	-	6,12	6,12	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	-	-	8,49	22,01	-	15,94	14,56	8,49	-	15,94	14,56	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	-	-	8,44	33,02	-	4,33	37,13	8,44	-	4,33	4,33	-
Lenvatinibe Everolimo - Temsirolimus	-	-	6,79	16,51	-	11,96	11,34	6,79	-	11,96	11,34	23,30
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	32,76	11,49	44,25	-	-	11,49	-	-	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	-	-	16,38	6,90	-	11,96	11,32	6,90	23,28	11,96	11,32	-
Lenvatinibe - Placebo	-	-	32,76	7,42	-	34,06	6,12	7,42	-	6,12	6,12	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	-	-	21,84	8,62	-	15,94	14,52	8,62	-	15,94	14,52	-

random OR	Axitinibe:Sorafenibe	Cabozantinibe:Everolimo	Everolimo:Lenvatinibe	Everolimo:Lenvatinibe	Everolimo:Nivolumabe	Everolimo:Placebo	Everolimo:Sunitinibe	Lenvatinibe:Nivatinibe	Pazopanibe:Sorafenibe	Placebo:Sorafenibe	Sorafenibe:Sunitinibe	Sorafenibe:Temsirolimus
Lenvatinibe - Sunitinibe	-	-	32,76	8,61	-	4,33	37,04	8,61	-	4,33	4,33	-
Lenvatinibe - Temsirolimus	-	-	16,38	6,90	-	11,96	11,32	6,90	-	11,96	11,32	23,28
Nivolumabe - Pazopanibe	-	-	-	-	25,00	11,96	13,04	-	25,00	11,96	13,04	-
Nivolumabe - Placebo	-	-	-	-	42,36	34,71	7,65	-	-	7,65	7,65	-
Nivolumabe - Sorafenibe	-	-	-	-	33,33	15,94	17,39	-	-	15,94	17,39	-
Nivolumabe - Sunitinibe	-	-	-	-	44,59	5,41	39,18	-	-	5,41	5,41	-
Nivolumabe - Temsirolimus	-	-	-	-	25,00	11,96	13,04	-	-	11,96	13,04	25,00
Pazopanibe - Placebo	-	-	-	-	-	5,40	5,40	-	44,61	39,21	5,40	-
Pazopanibe - Sunitinibe	-	-	-	-	-	6,55	6,55	-	43,45	6,55	36,91	-
Pazopanibe - Temsirolimus	-	-	-	-	-	-	-	-	50,00	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	-	-	-	-	-	23,89	23,89	-	-	26,11	26,11	-
Placebo - Temsirolimus	-	-	-	-	-	5,40	5,40	-	-	39,21	5,40	44,61
Sunitinibe - Temsirolimus	-	-	-	-	-	6,55	6,55	-	-	6,55	36,91	43,45

Quadro 84. Comparação de estudos por contribuição na NMA - descontinuação devido a evento adverso.

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Estimativas mistas										
Axitinibe - Sorafenibe	-	-	-	-	100,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Everolimo	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-
Everolimo - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-
Everolimo - Placebo	10,19	10,19	-	69,42	-	10,19	-	-	-	-
Everolimo - Sunitinibe	7,21	7,21	-	7,21	-	78,36	-	-	-	-
Lenvatinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	100,00	-	-	-
Pazopanibe - Sorafenibe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00
Placebo - Sorafenibe	7,19	78,42	-	7,19	-	7,19	-	-	-	-
Sorafenibe - Sunitinibe	73,81	8,73	-	8,73	-	8,73	-	-	-	-
Sorafenibe - Temsirolimus	-	-	100,00	-	-	-	-	-	-	-
Estimativas indiretas										
Axitinibe - Cabozantinibe	13,04	11,96	-	11,96	25,00	13,04	-	-	25,00	-
Axitinibe - Everolimo	17,39	15,94	-	15,94	33,33	17,39	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Axitinibe - Lenvatinibe Everolimo	11,34	11,96	-	11,96	23,30	11,34	30,10	-	-	-
Axitinibe - Lenvatinibe	11,32	11,96	-	11,96	23,28	11,32	30,17	-	-	-
Axitinibe - Nivolumabe	13,04	11,96	-	11,96	25,00	13,04	-	25,00	-	-
Axitinibe - Pazopanibe	-	-	-	-	50,00	-	-	-	-	50,00
Axitinibe - Placebo	5,40	39,21	-	5,40	44,61	5,40	-	-	-	-
Axitinibe - Sunitinibe	36,91	6,55	-	6,55	43,45	6,55	-	-	-	-
Axitinibe - Temsirolimus	-	-	50,00	-	50,00	-	-	-	-	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe Everolimo	-	-	-	-	-	-	55,66	-	44,34	-
Cabozantinibe - Lenvatinibe	-	-	-	-	-	-	55,75	-	44,25	-
Cabozantinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00	-
Cabozantinibe - Pazopanibe	13,04	11,96	-	11,96	-	13,04	-	-	25,00	25,00
Cabozantinibe - Placebo	7,65	7,65	-	34,71	-	7,65	-	-	42,36	-
Cabozantinibe - Sorafenibe	17,39	15,94	-	15,94	-	17,39	-	-	33,33	-
Cabozantinibe - Sunitinibe	5,41	5,41	-	5,41	-	39,18	-	-	44,59	-
Cabozantinibe - Temsirolimus	13,04	11,96	25,00	11,96	-	13,04	-	-	25,00	-
Everolimo - Pazopanibe	17,39	15,94	-	15,94	-	17,39	-	-	-	33,33
Everolimo - Sorafenibe	26,09	23,92	-	23,92	-	26,09	-	-	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Everolimo - Temsirolimus	17,39	15,94	33,33	15,94	-	17,39	-	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	55,66	44,34	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Pazopanibe	11,34	11,96	-	11,96	-	11,34	30,10	-	-	23,30
Lenvatinibe Everolimo - Placebo	6,12	6,12	-	34,15	-	6,12	47,51	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sorafenibe	14,56	15,94	-	15,94	-	14,56	39,00	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Sunitinibe	4,33	4,33	-	4,33	-	37,13	49,89	-	-	-
Lenvatinibe Everolimo - Temsirolimus	11,34	11,96	23,30	11,96	-	11,34	30,10	-	-	-
Lenvatinibe - Nivolumabe	-	-	-	-	-	-	55,75	44,25	-	-
Lenvatinibe - Pazopanibe	11,32	11,96	-	11,96	-	11,32	30,17	-	-	23,28
Lenvatinibe - Placebo	6,12	6,12	-	34,06	-	6,12	47,59	-	-	-
Lenvatinibe - Sorafenibe	14,52	15,94	-	15,94	-	14,52	39,08	-	-	-
Lenvatinibe - Sunitinibe	4,33	4,33	-	4,33	-	37,04	49,98	-	-	-
Lenvatinibe - Temsirolimus	11,32	11,96	23,28	11,96	-	11,32	30,17	-	-	-
Nivolumabe - Pazopanibe	13,04	11,96	-	11,96	-	13,04	-	25,00	-	25,00
Nivolumabe - Placebo	7,65	7,65	-	34,71	-	7,65	-	42,36	-	-
Nivolumabe - Sorafenibe	17,39	15,94	-	15,94	-	17,39	-	33,33	-	-
Nivolumabe - Sunitinibe	5,41	5,41	-	5,41	-	39,18	-	44,59	-	-

Comparadores	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
Nivolumabe - Temsirolimus	13,04	11,96	25,00	11,96	-	13,04	-	25,00	-	-
Pazopanibe - Placebo	5,40	39,21	-	5,40	-	5,40	-	-	-	44,61
Pazopanibe - Sunitinibe	36,91	6,55	-	6,55	-	6,55	-	-	-	43,45
Pazopanibe - Temsirolimus	-	-	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00
Placebo - Sunitinibe	26,11	26,11	-	23,89	-	23,89	-	-	-	-
Placebo - Temsirolimus	5,40	39,21	44,61	5,40	-	5,40	-	-	-	-
Sunitinibe - Temsirolimus	36,91	6,55	43,45	6,55	-	6,55	-	-	-	-

Figura 52. Contribuições de cada parte do estudo para a estimativa da rede - descontinuação devido a evento adverso.

Figura 53. Indirectness contributions – descontinuação devido a evento adverso.

Figura 54. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe *versus* cabozantinibe.

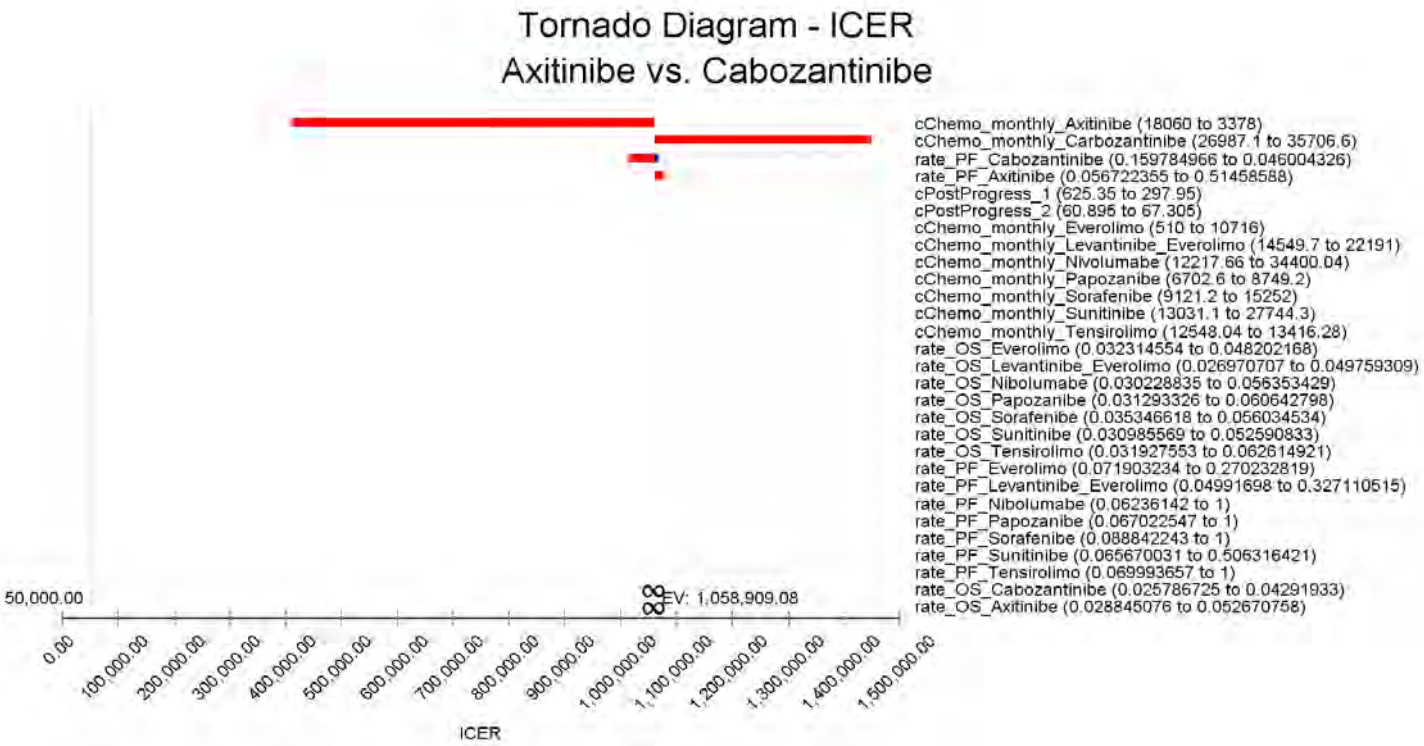


Figura 55. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus everolimo.

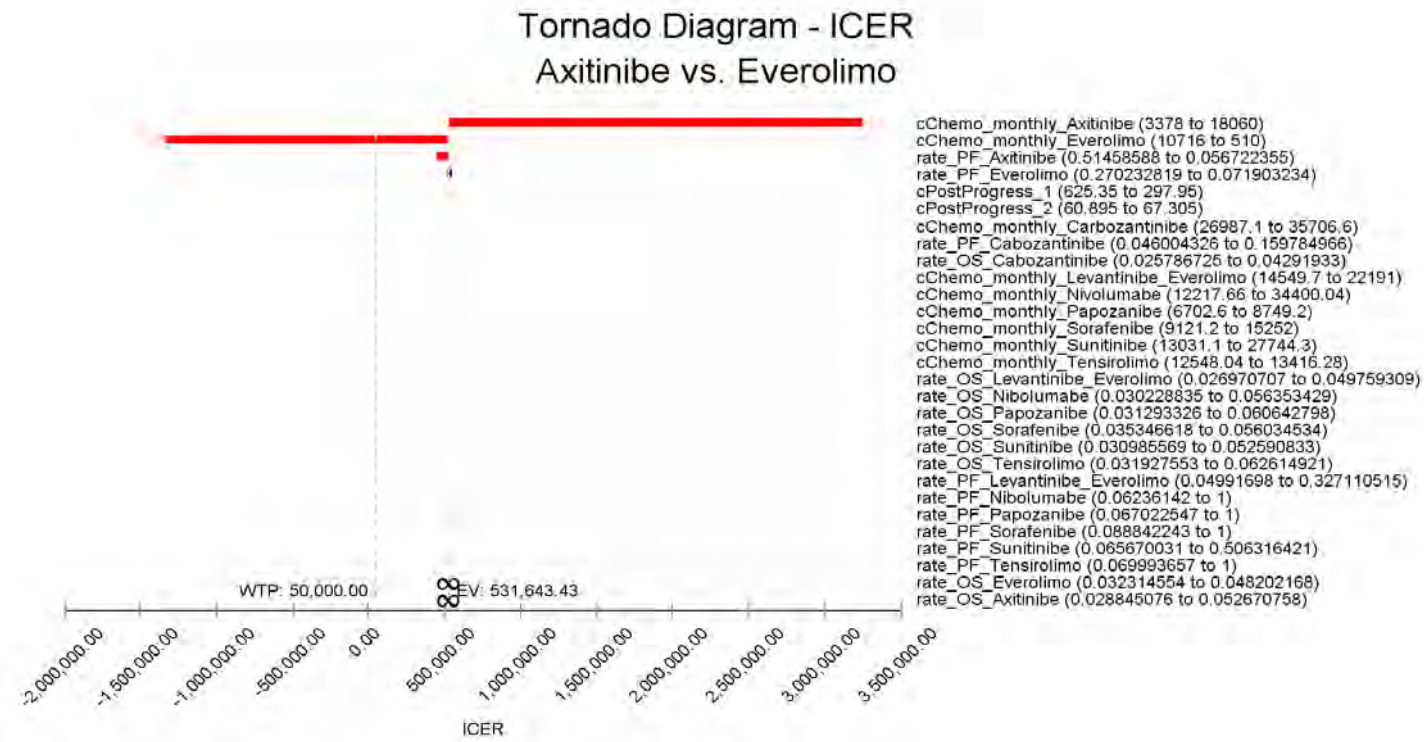


Figura 56. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus everolimo.

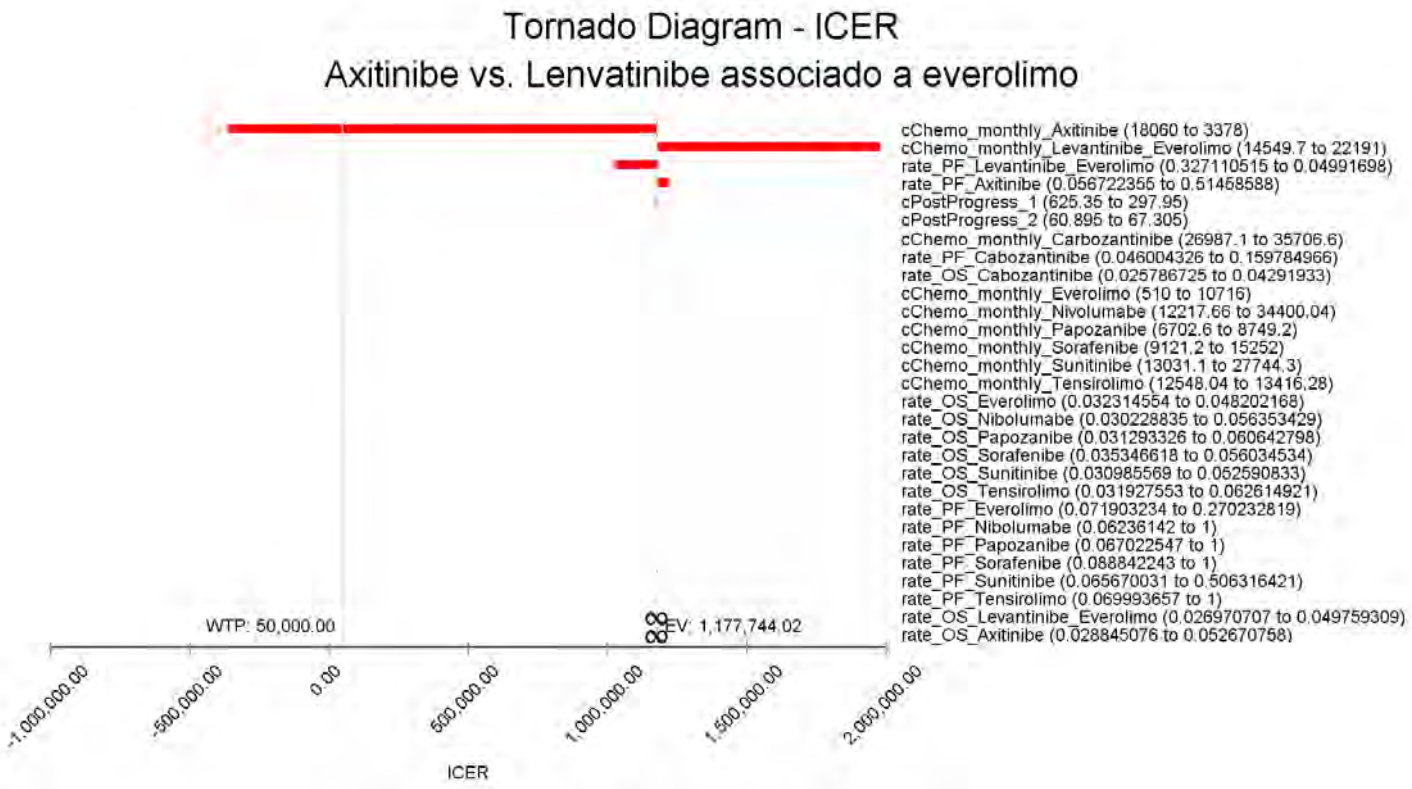


Figura 57. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus nivolumabe.

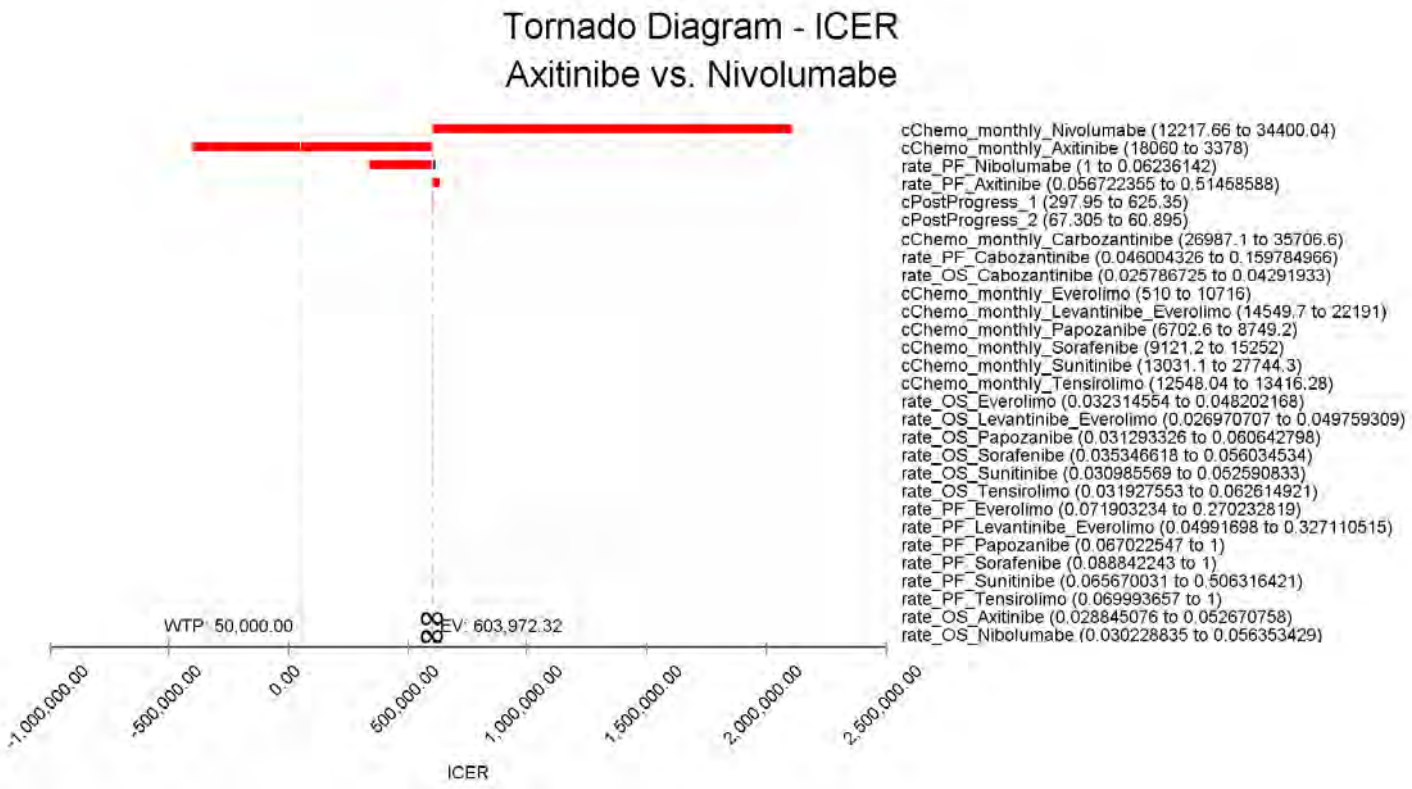


Figura 58. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus pazopanibe.

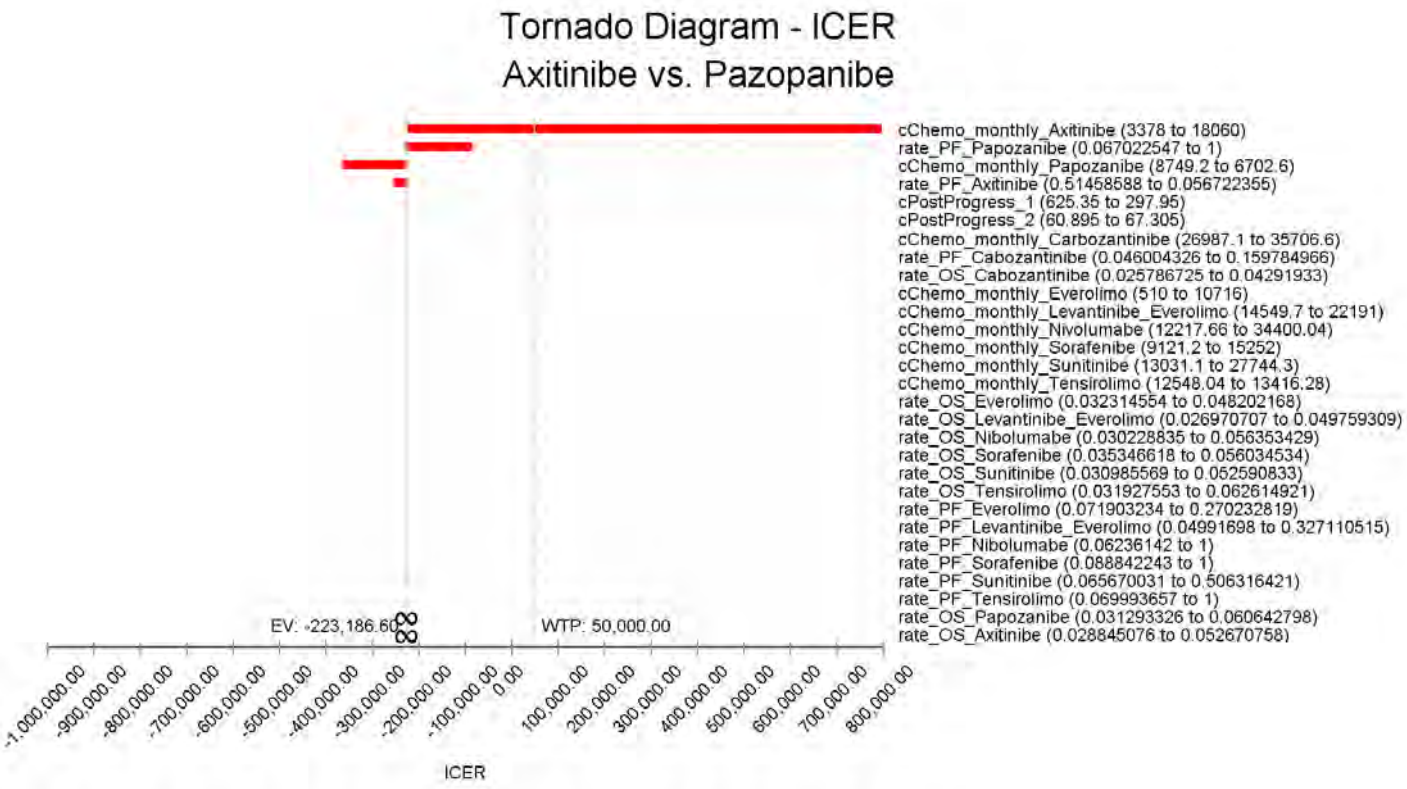


Figura 59. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus sorafenibe.

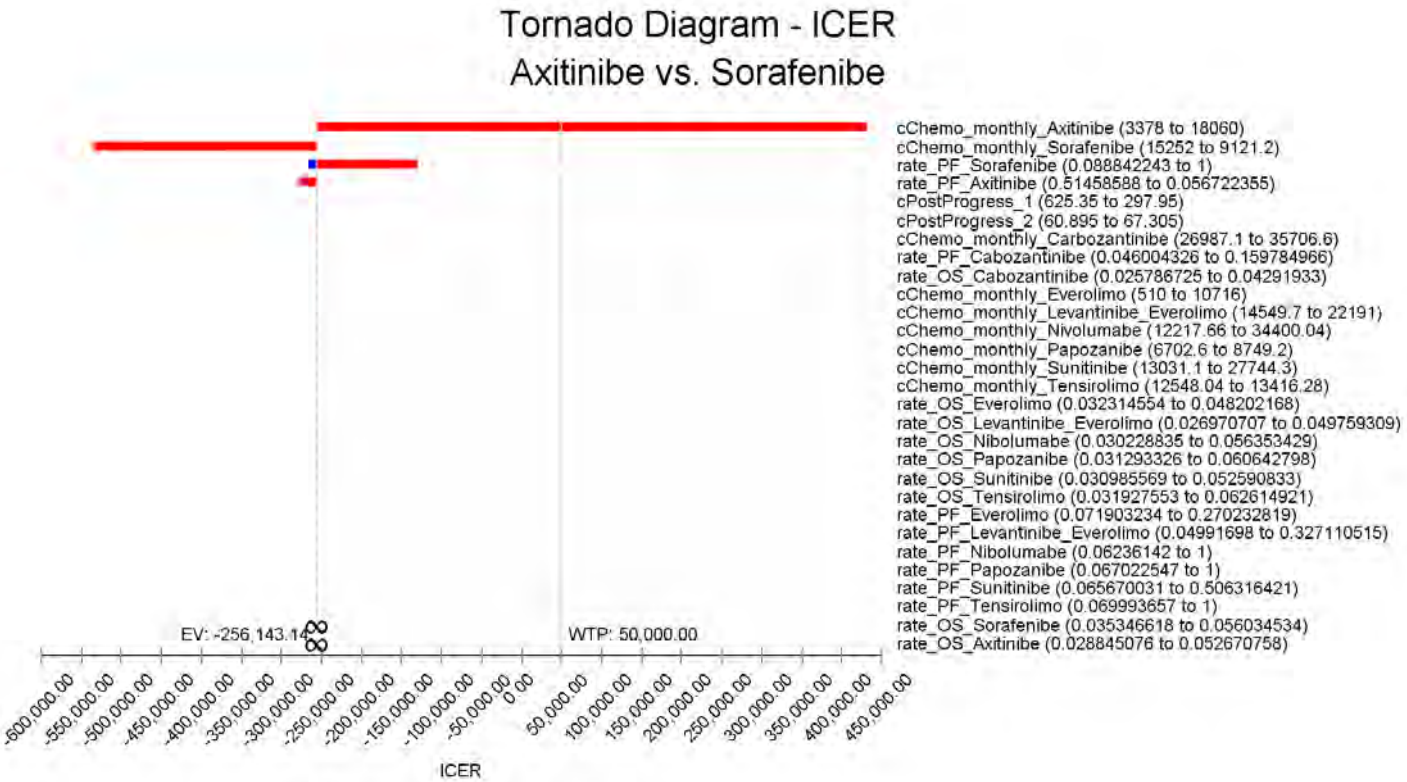


Figura 60. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus sunitinibe.

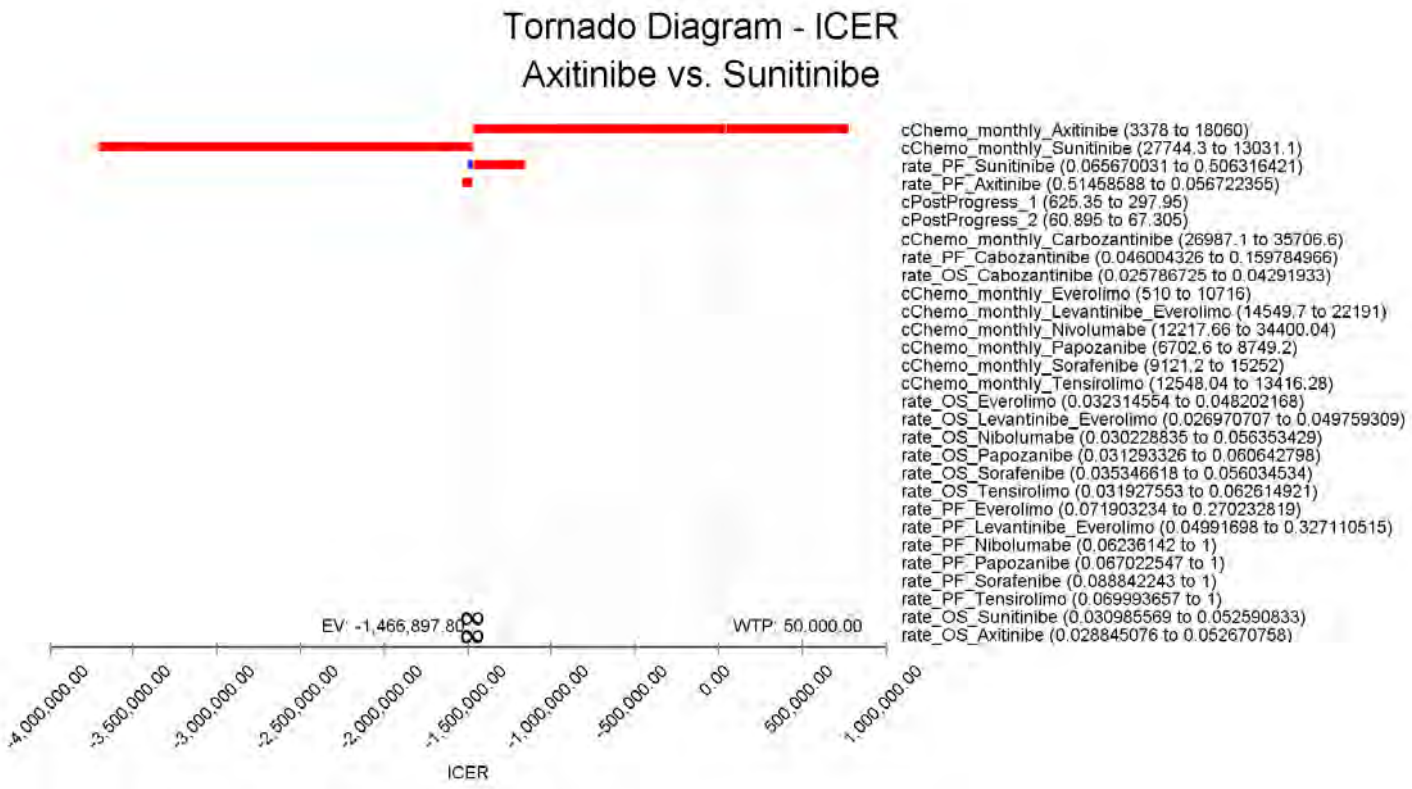


Figura 61. Diagrama de tornado, anos de vida – Axitinibe versus tensirolimo.

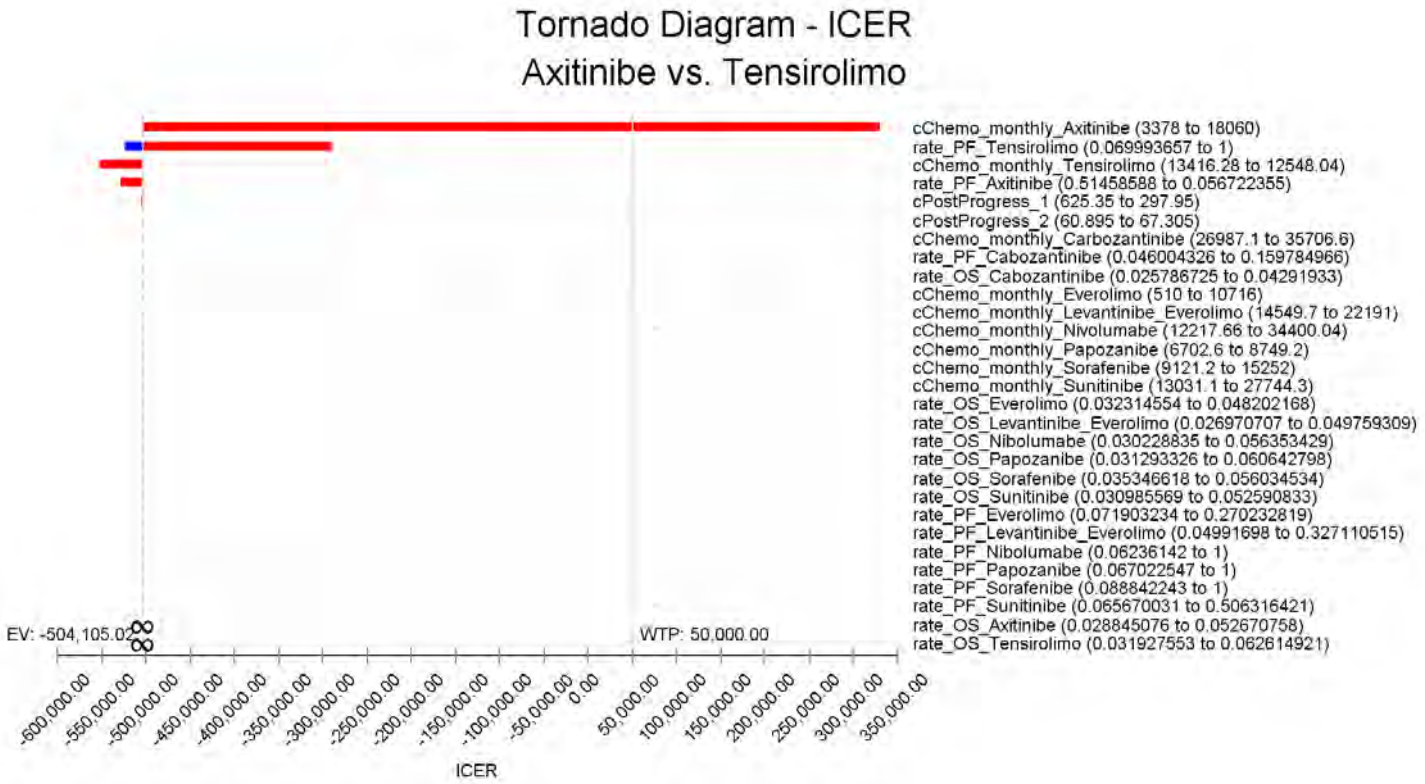


Figura 62. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus everolimo.

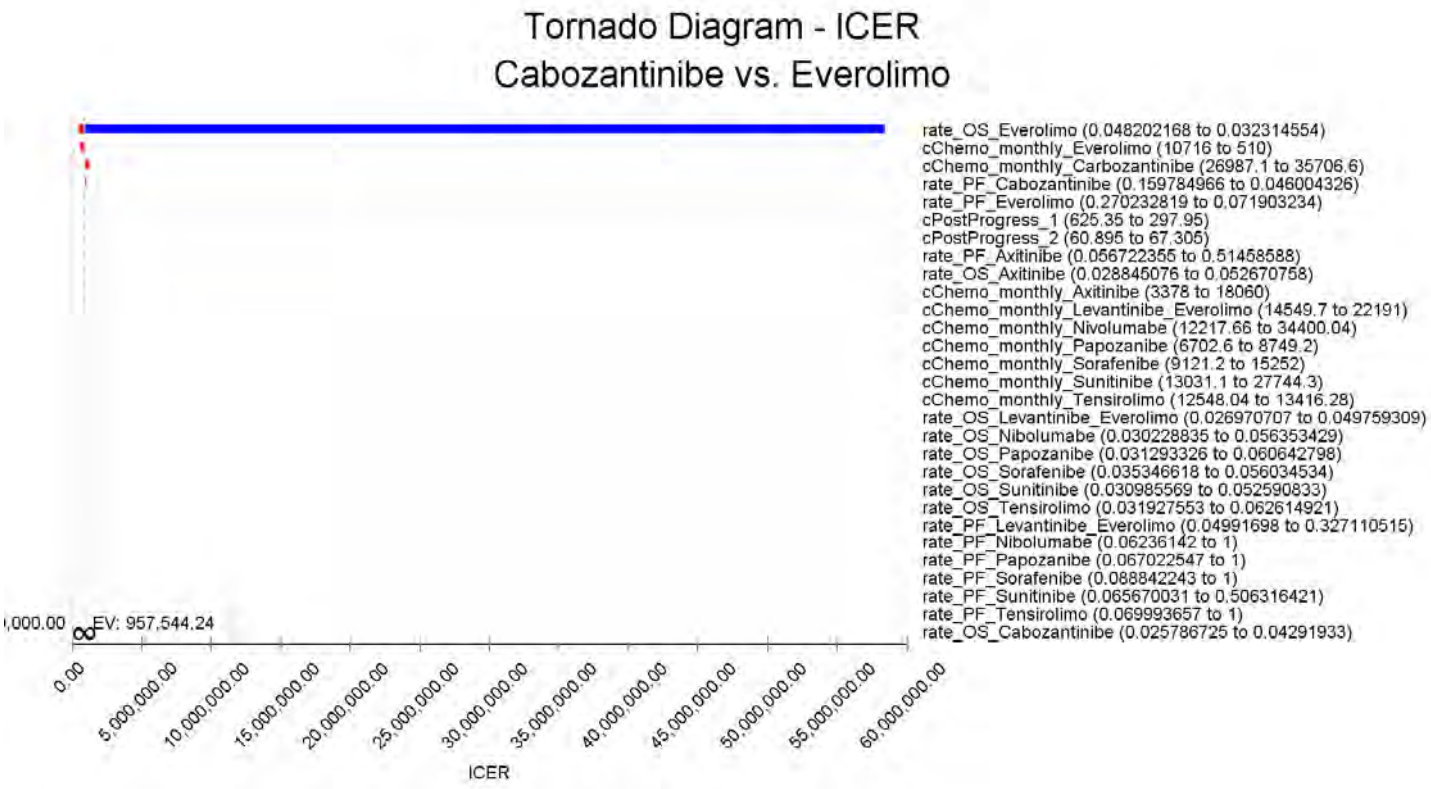


Figura 63. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus lenvatinibe associado a everolimo.

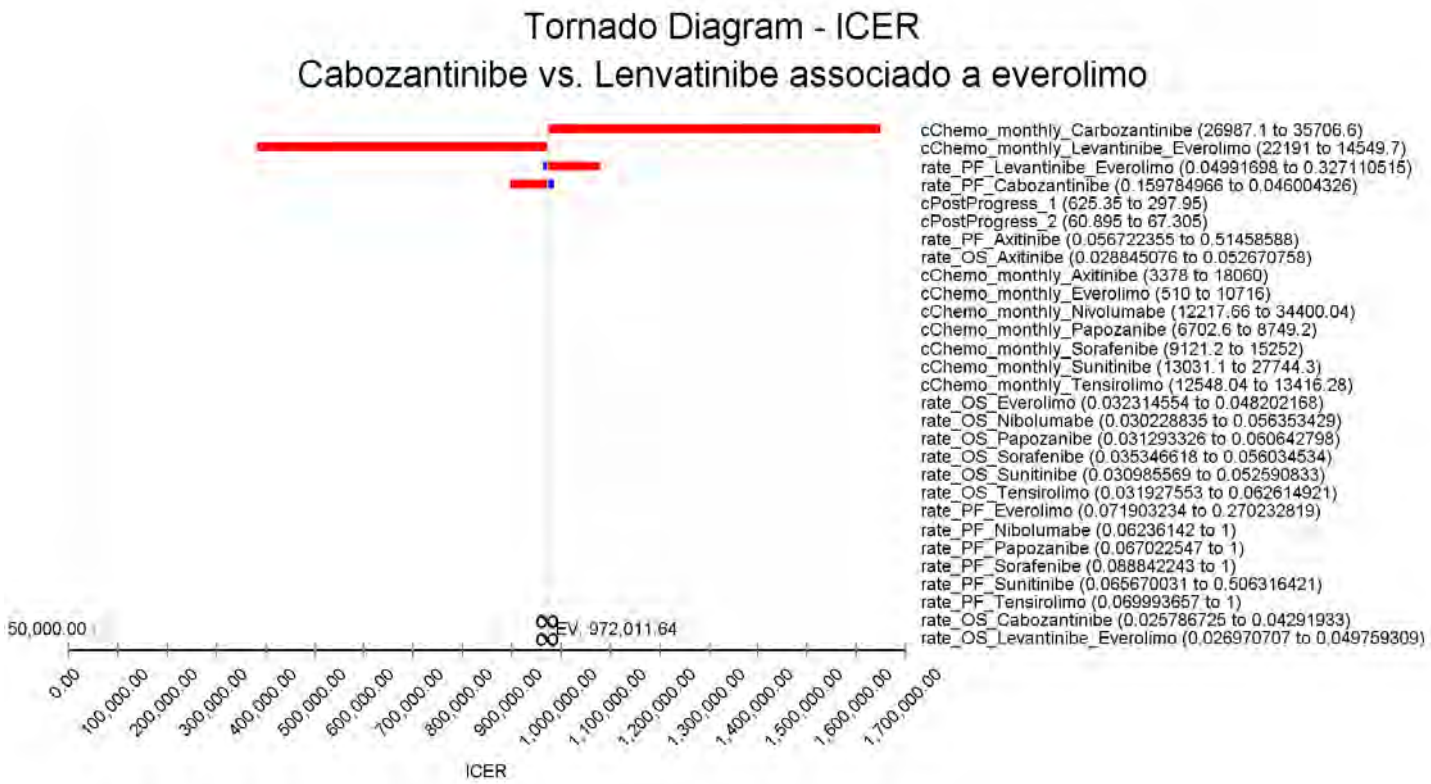


Figura 64. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus nivolumabe.

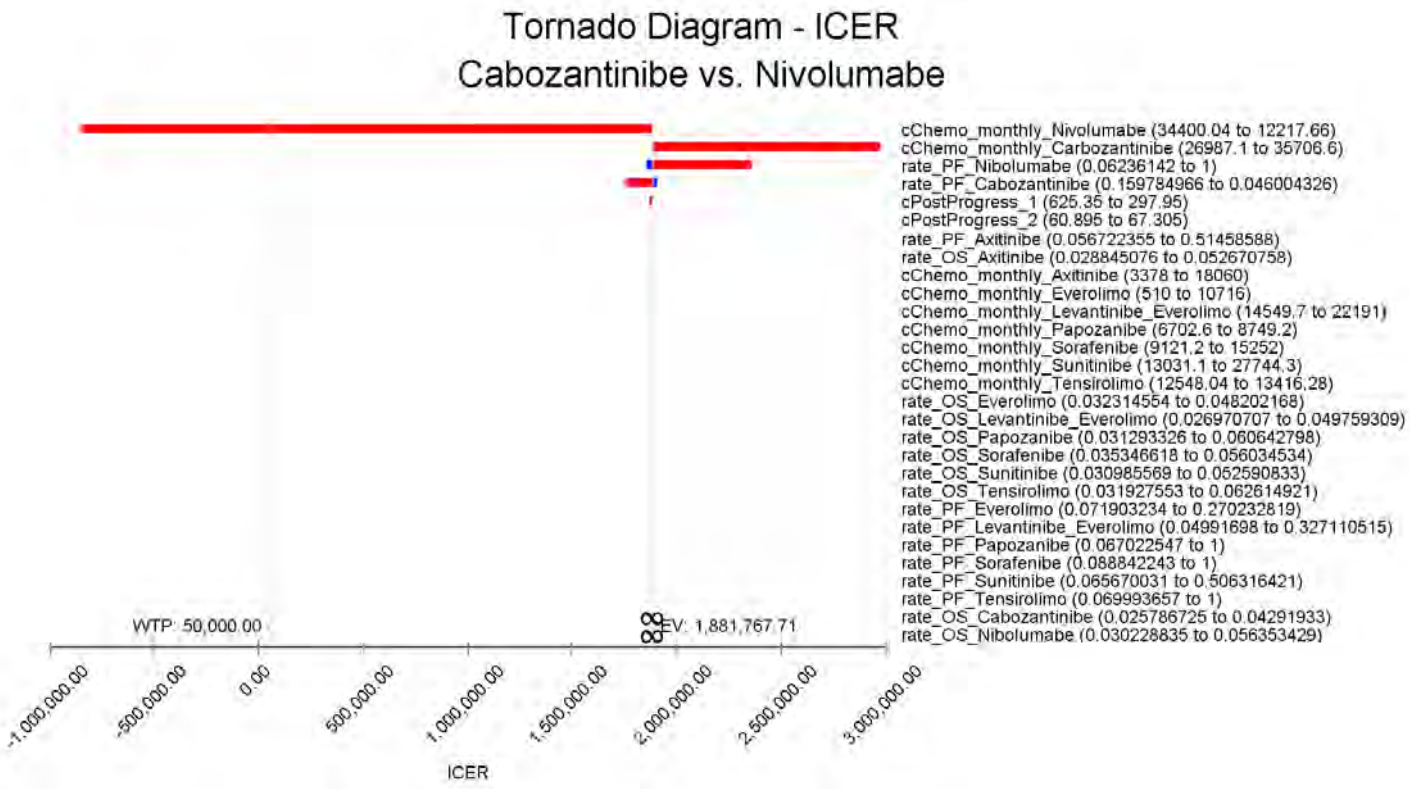


Figura 65. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus pazopanibe.

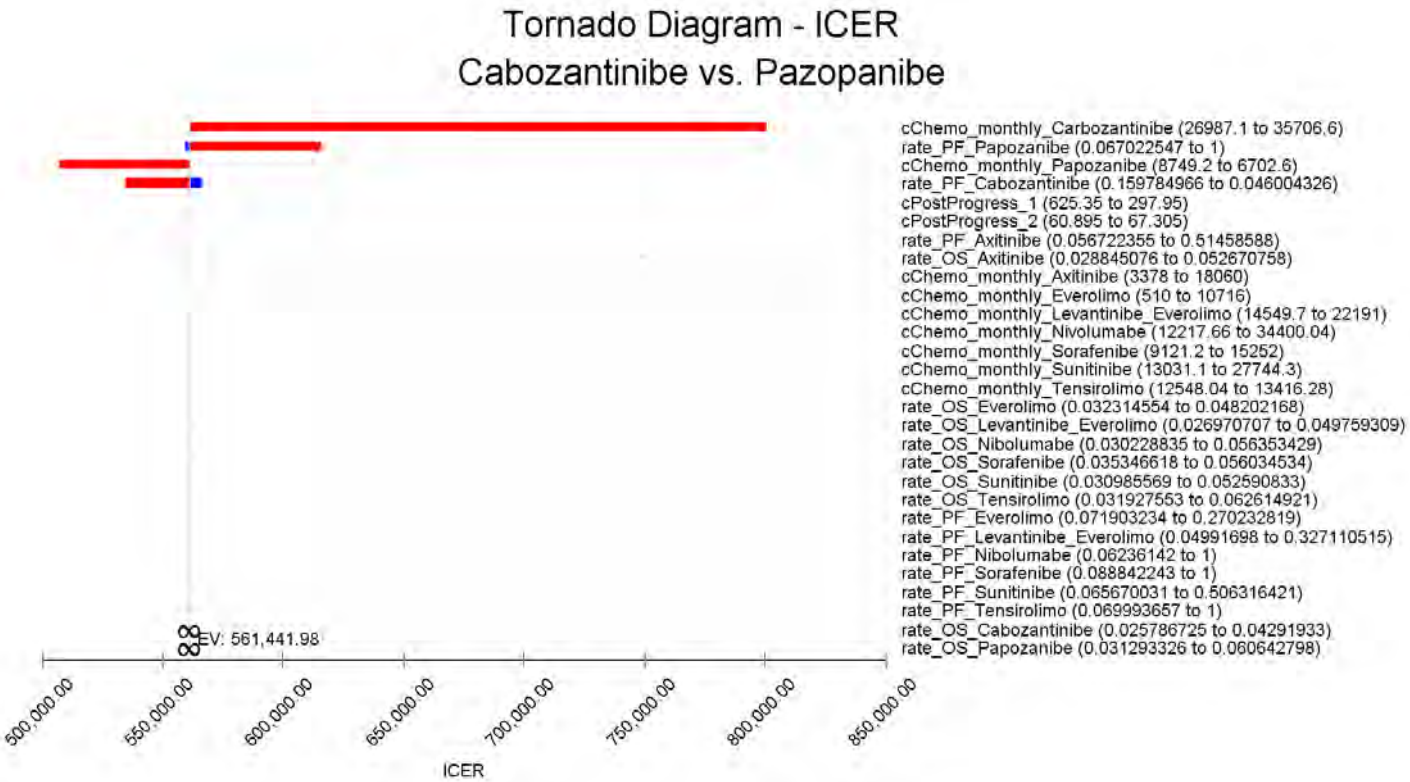


Figura 66. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus sorafenibe.

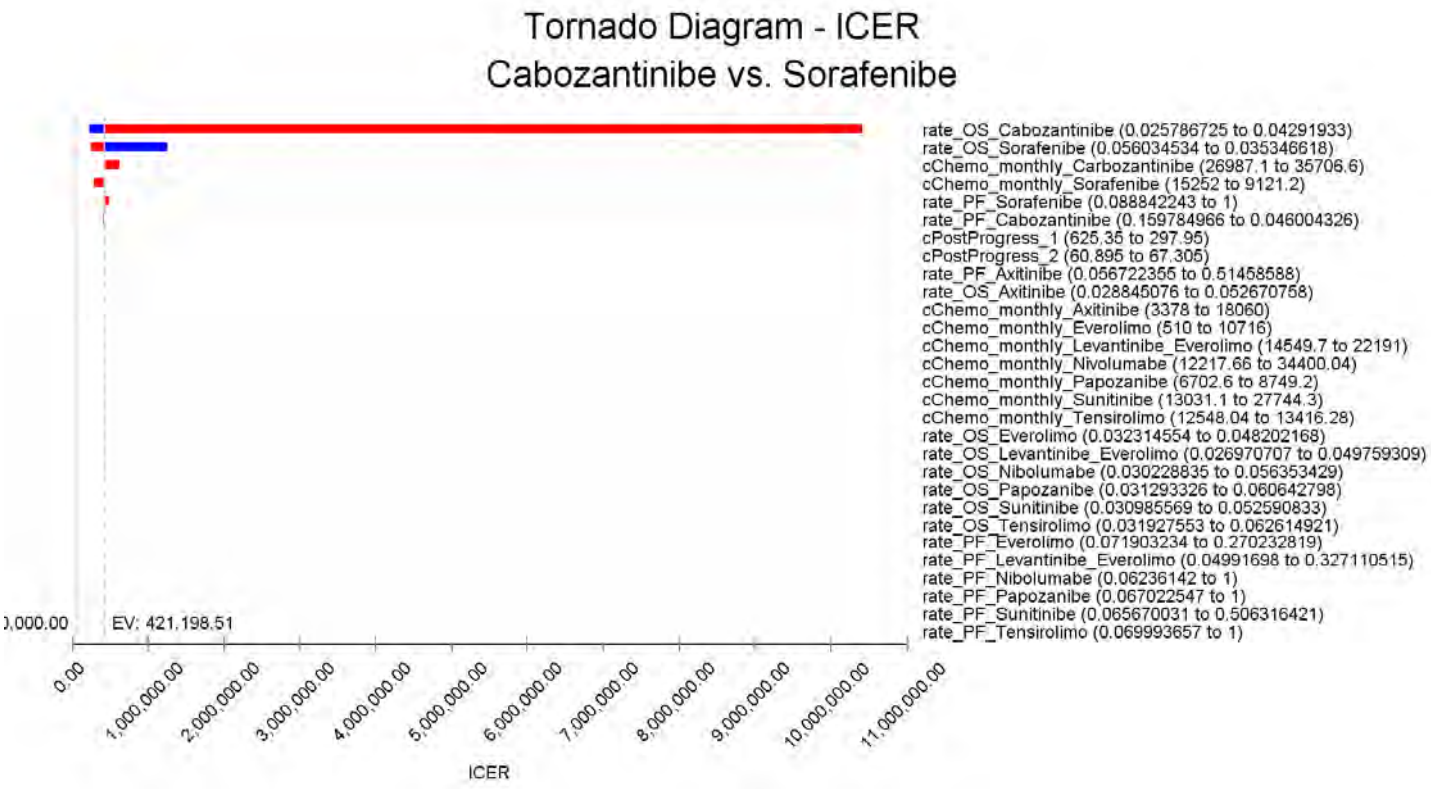


Figura 67. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus sunitinibe.

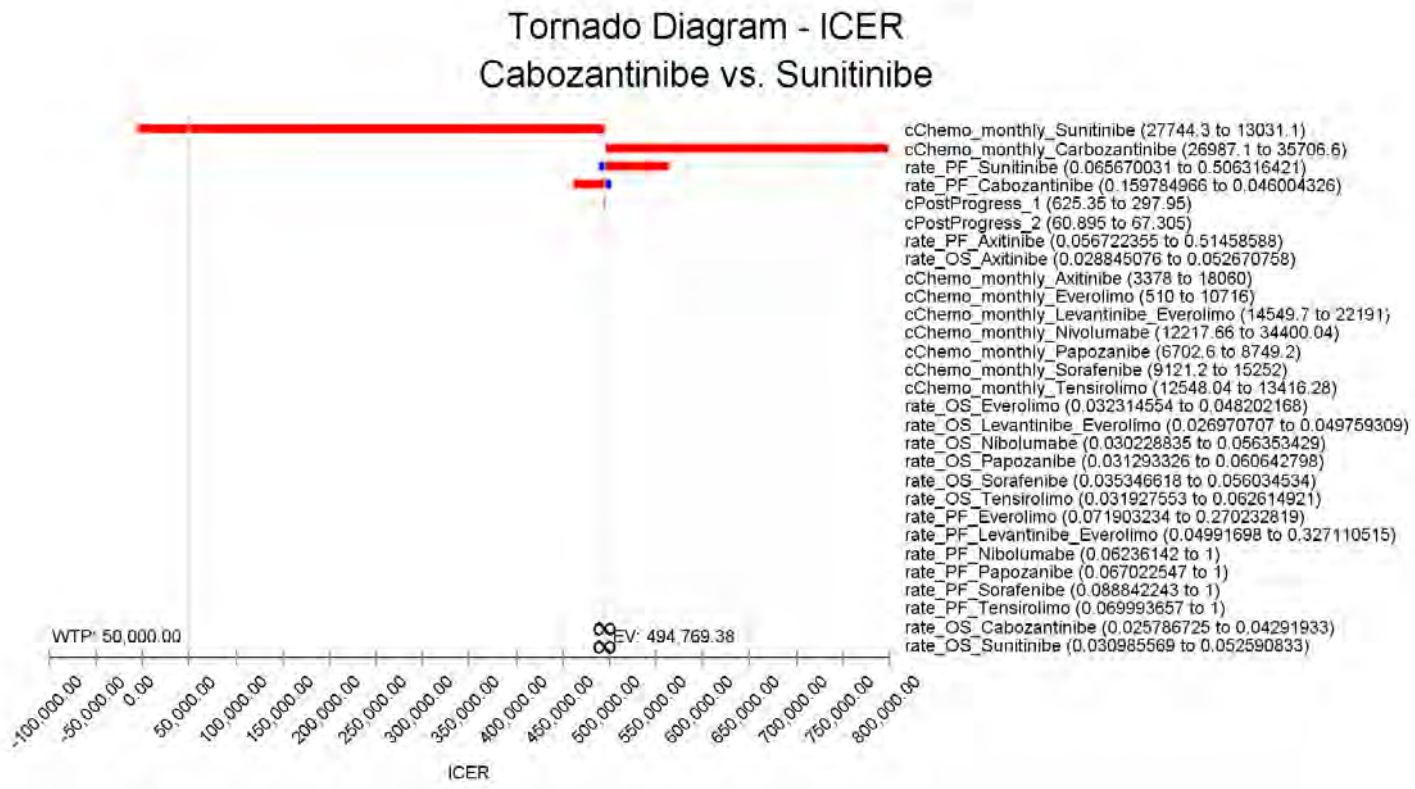


Figura 68. Diagrama de tornado, anos de vida – cabozantinibe versus tensirolimo.

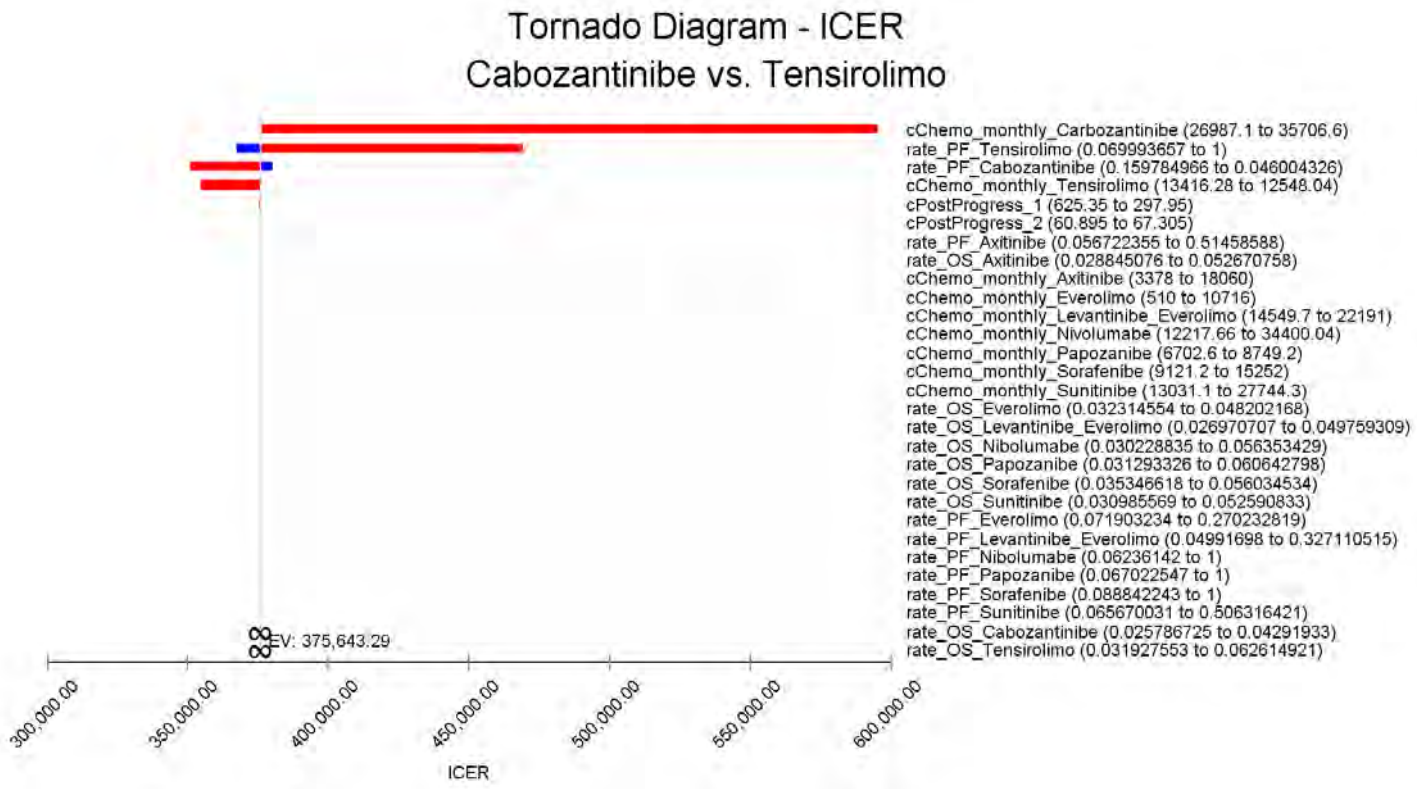


Figura 69. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus lenvatinibe associado a everolimo.

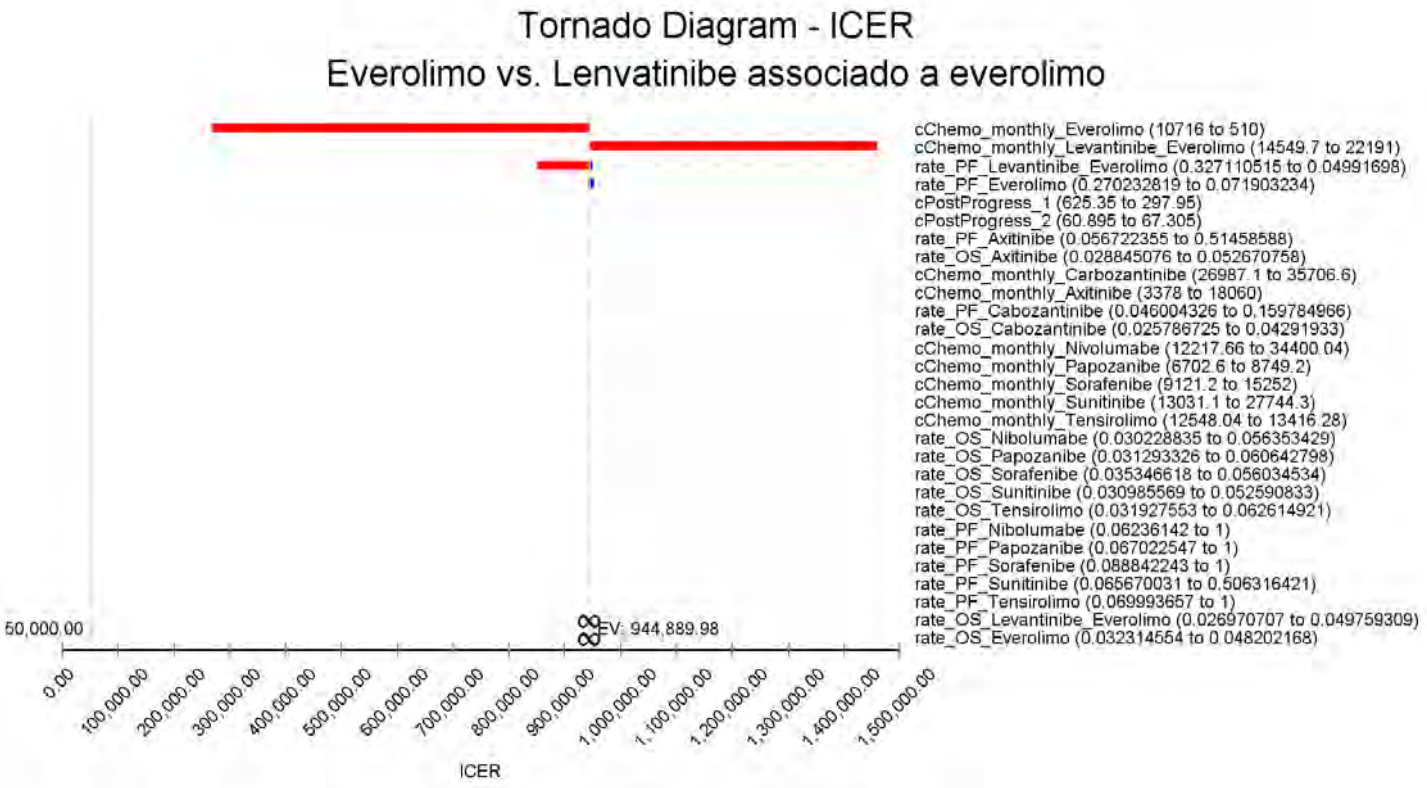


Figura 70. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus nivolumabe.

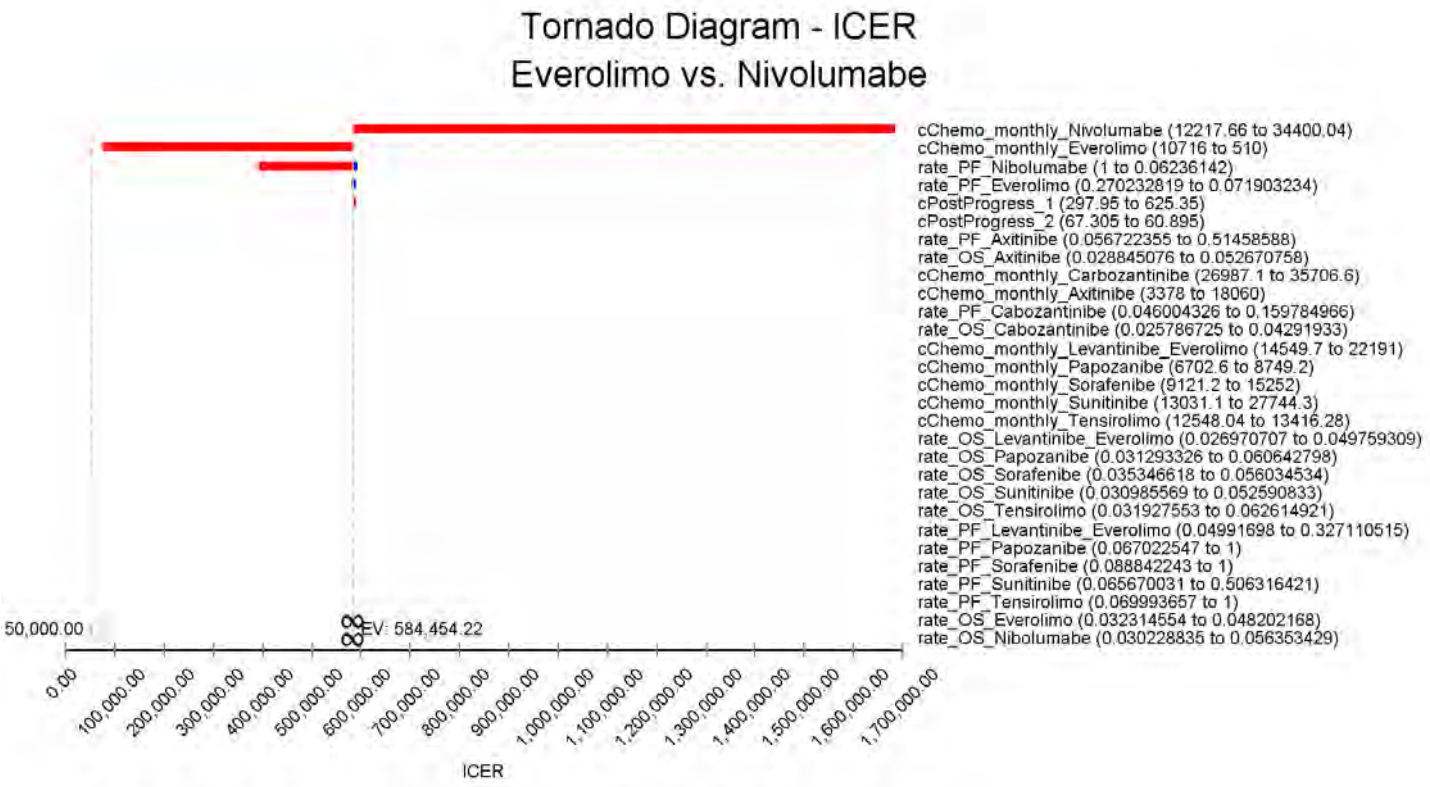


Figura 71. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus pazopanibe.

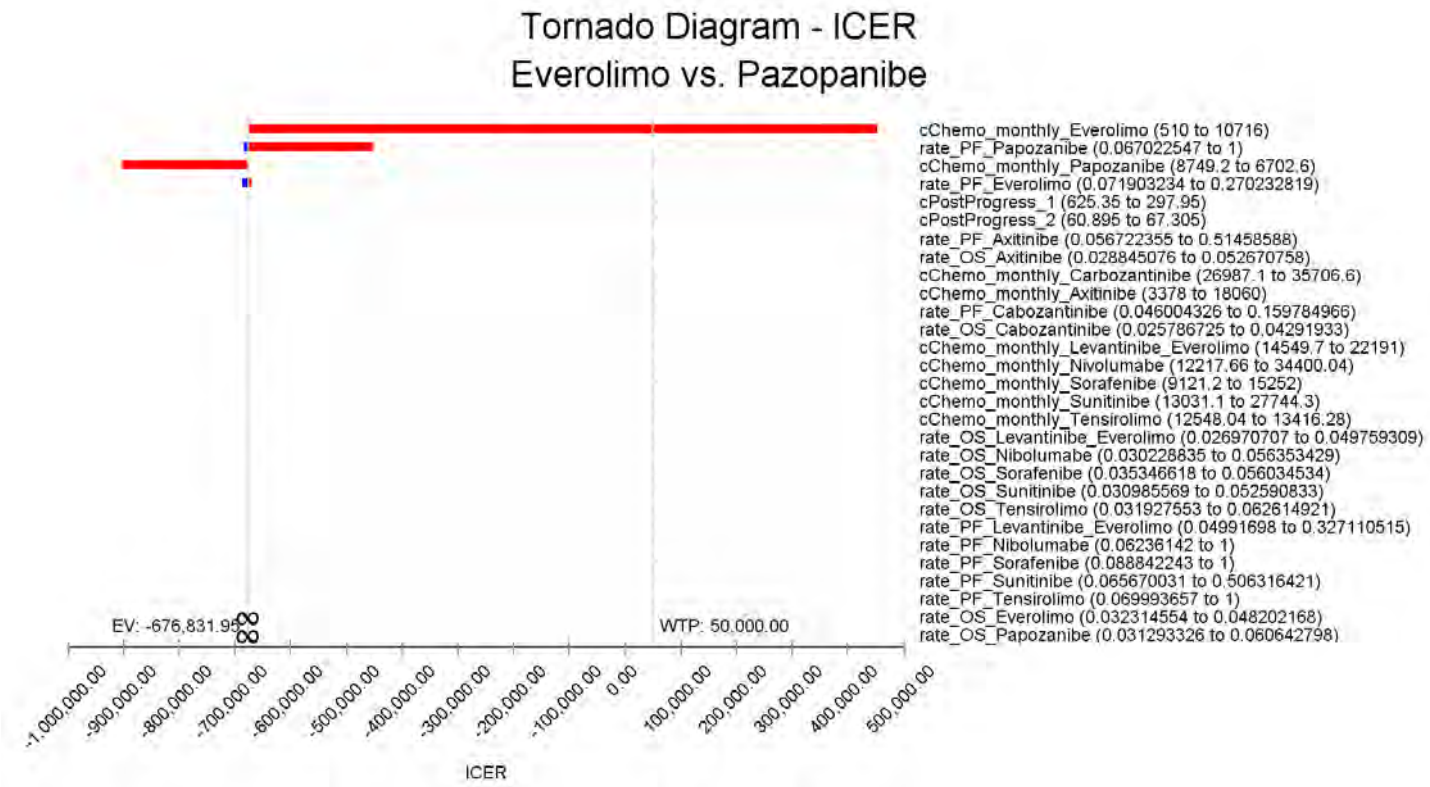


Figura 72. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus sorafenibe.

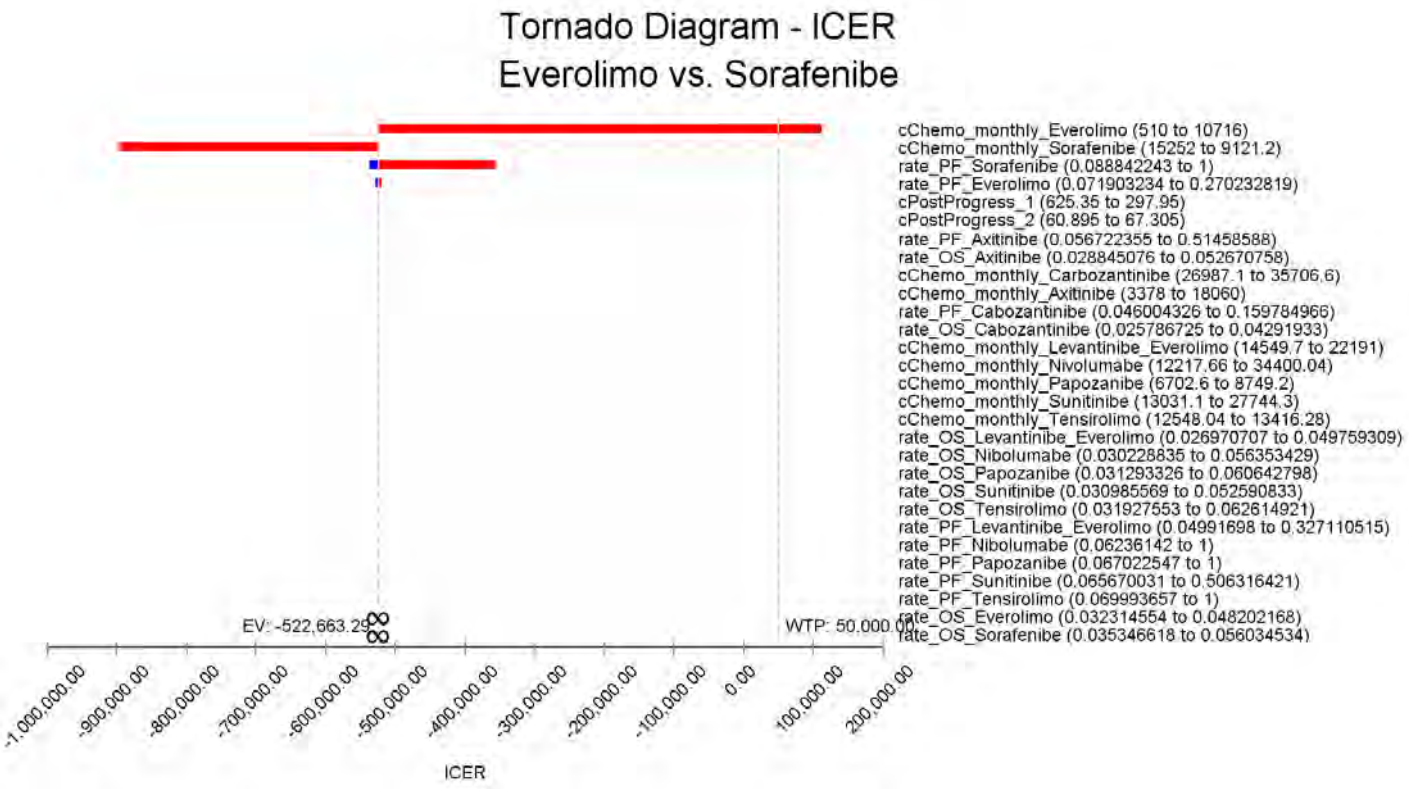


Figura 73. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus sunitinibe.

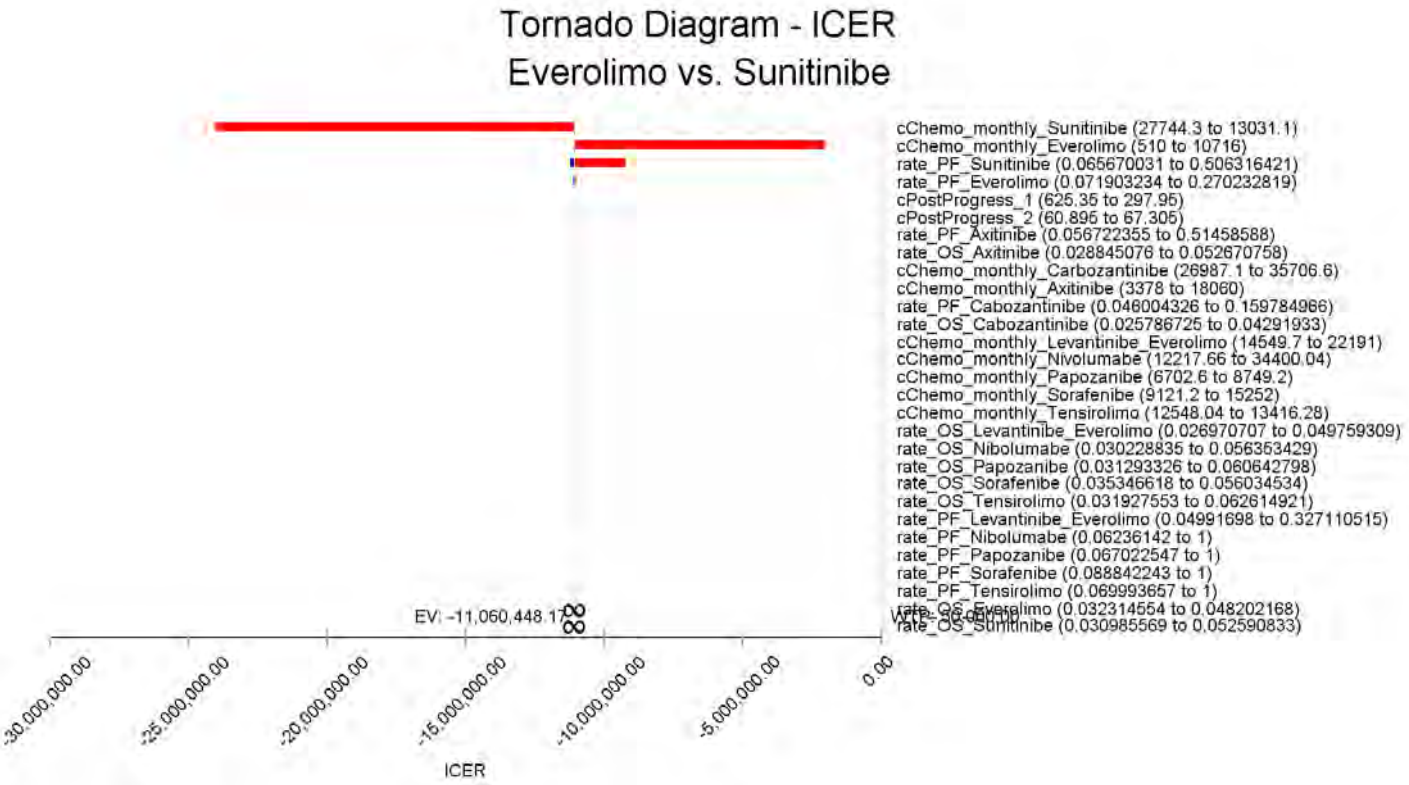


Figura 74. Diagrama de tornado, anos de vida – everolimo versus tensirolimo.

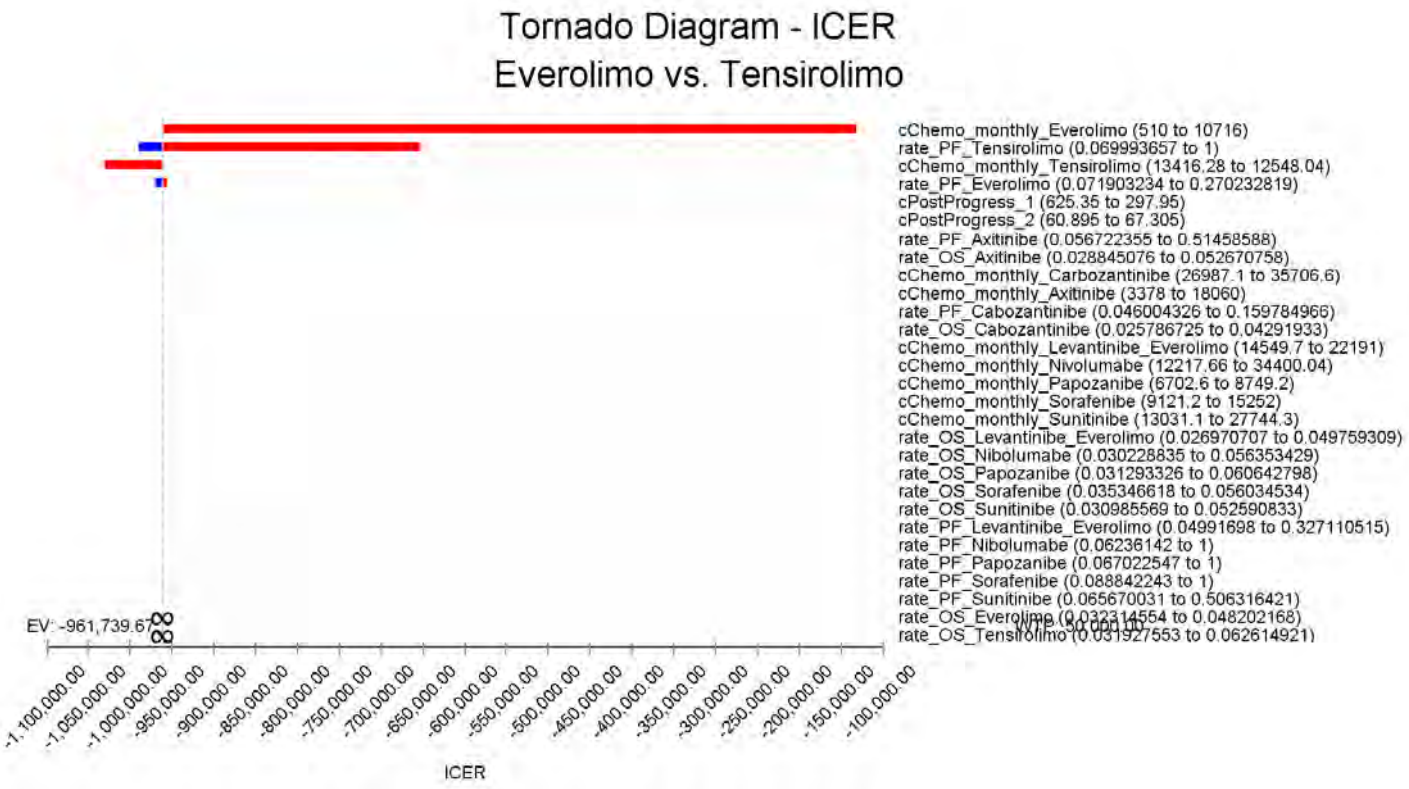


Figura 75. Diagrama de tornado, anos de vida –lenvatinibe associado a everolimo *versus* nivolumabe.

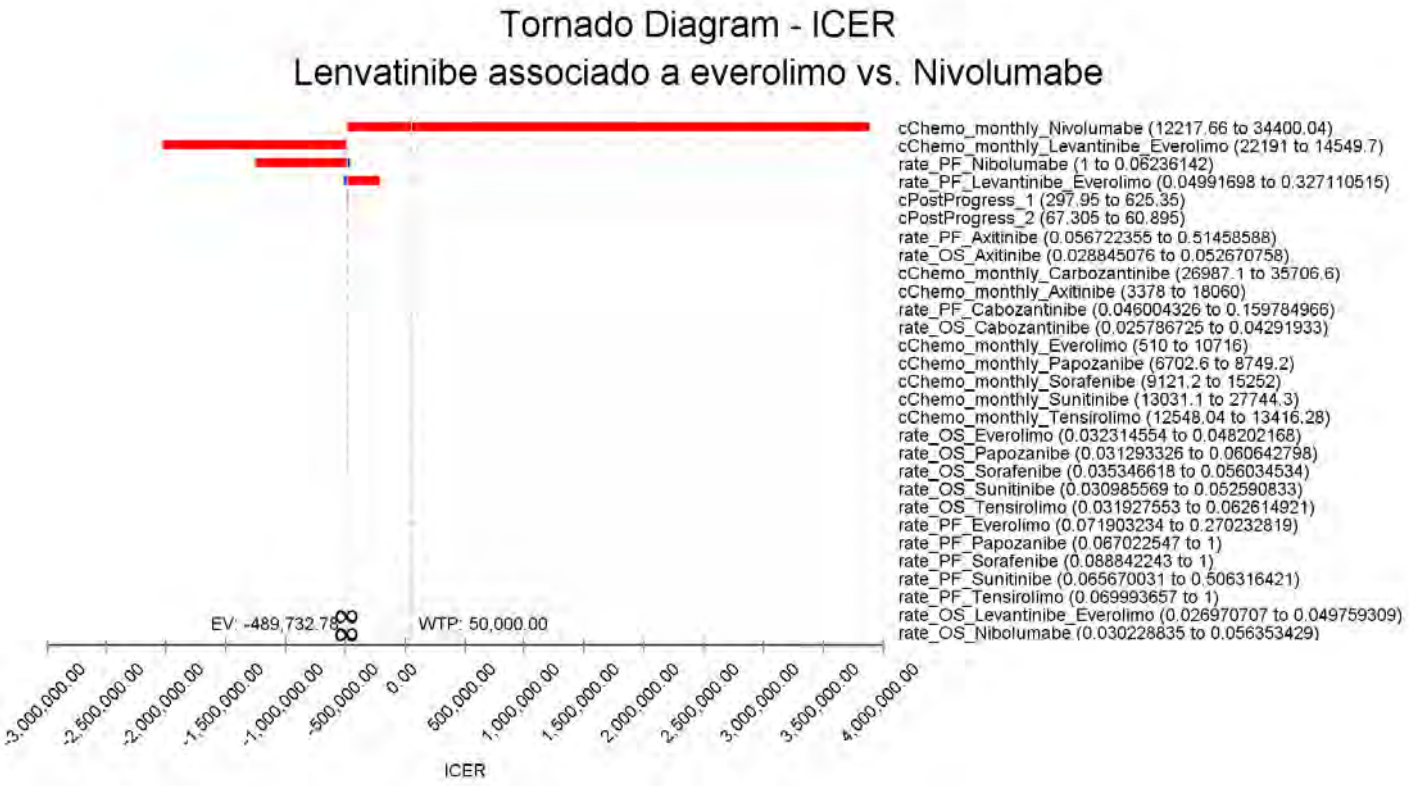


Figura 76. Diagrama de tornado, anos de vida –lenvatinibe associado a everolimo *versus* pazopanibe.

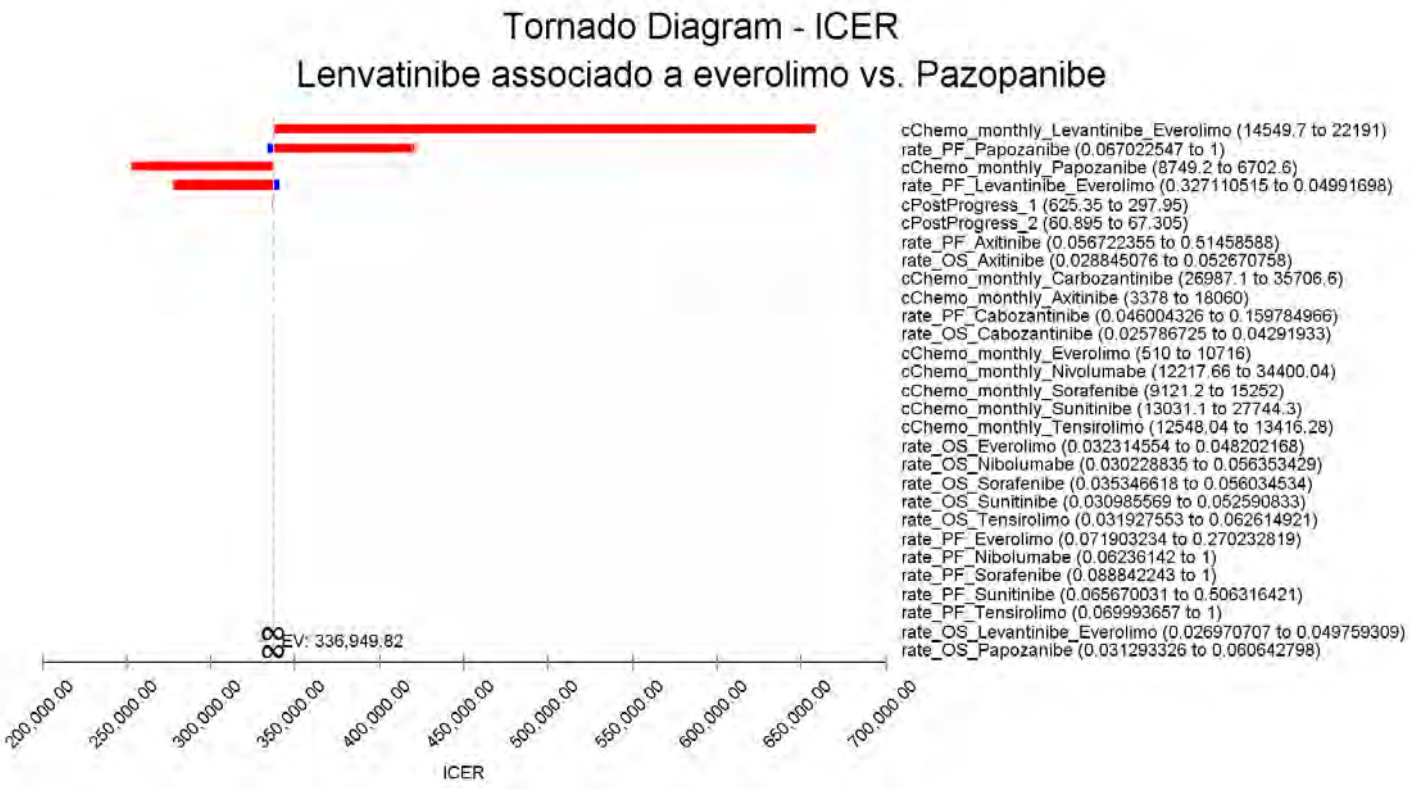


Figura 77. Diagrama de tornado, anos de vida –lenvatinibe associado a everolimo *versus* sorafenibe.

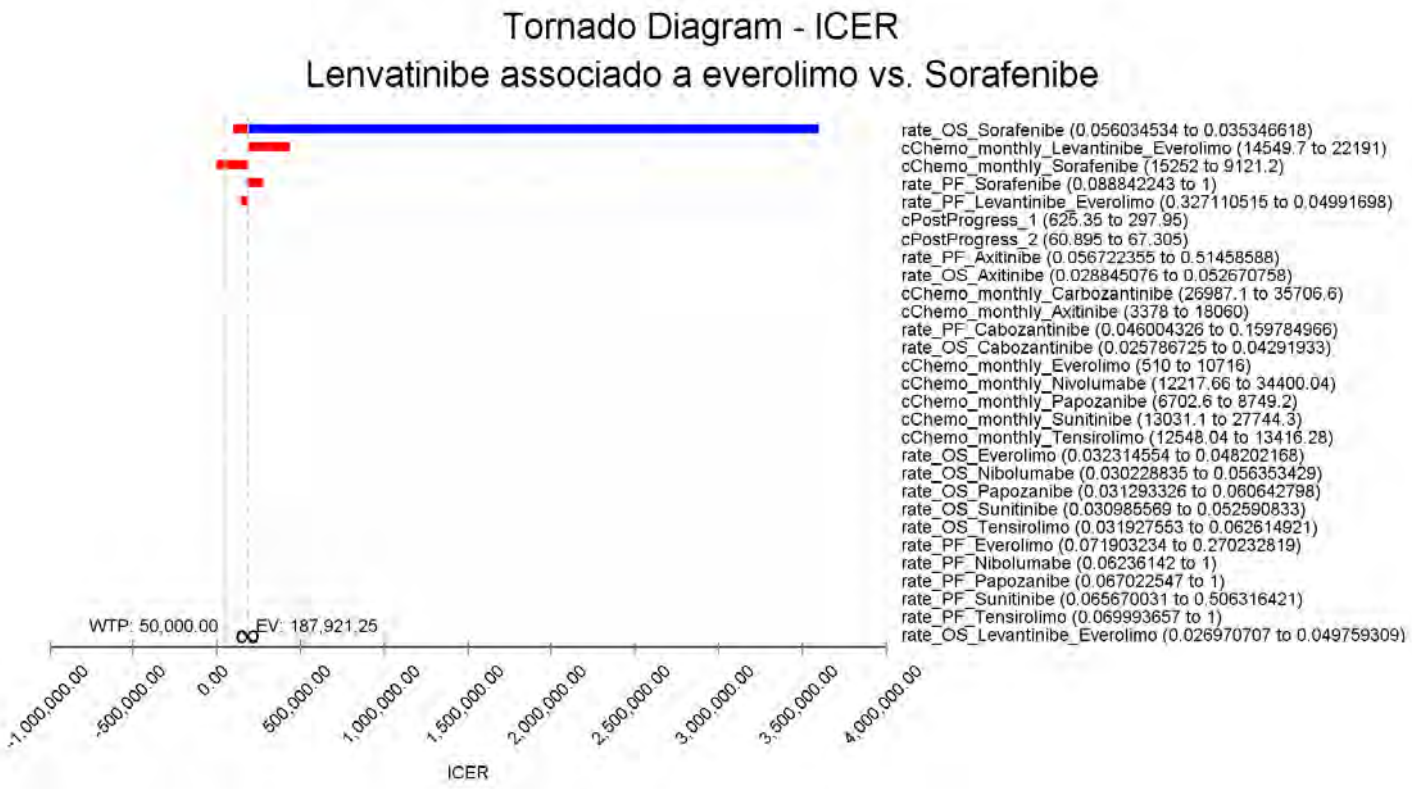


Figura 78. Diagrama de tornado, anos de vida –lenvatinibe associado a everolimo *versus* sunitinibe.

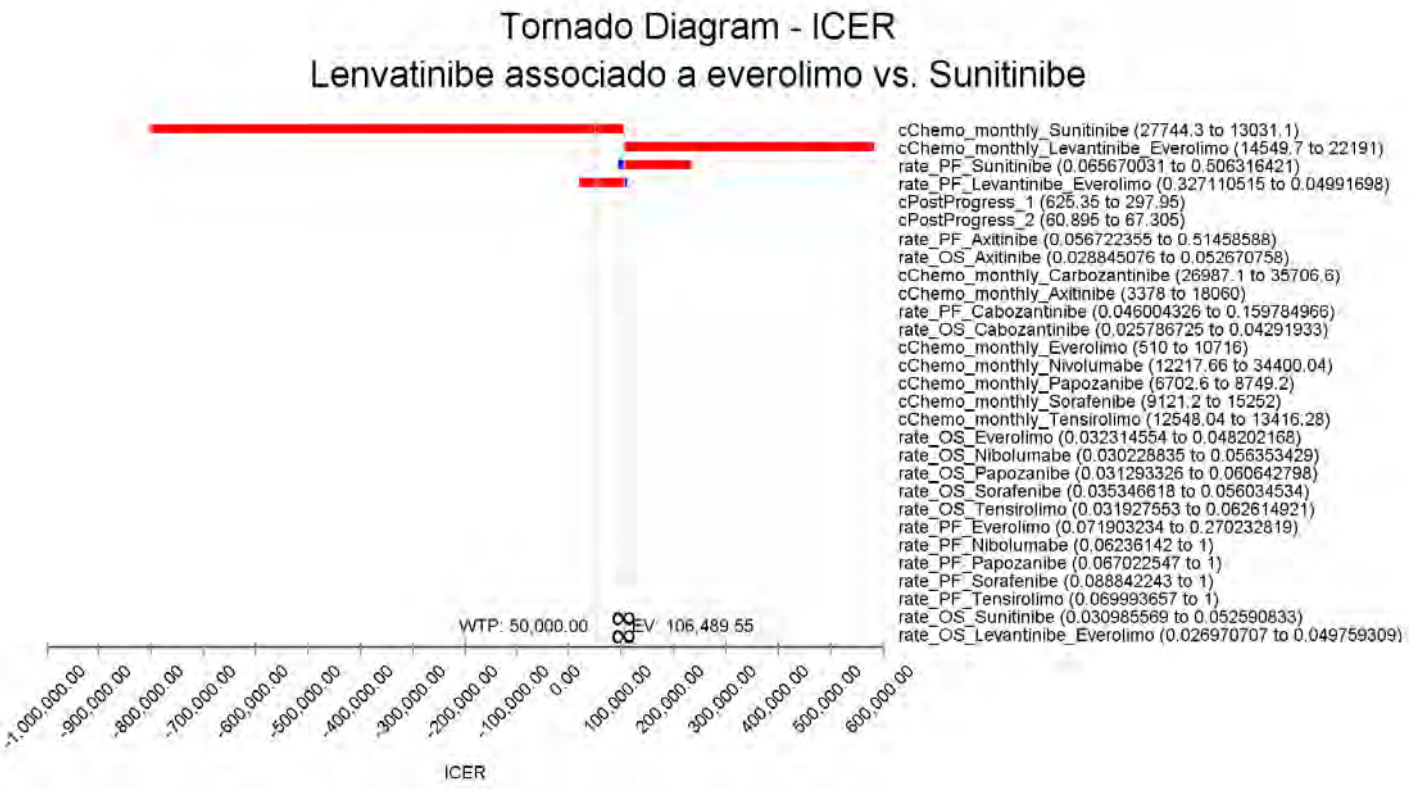


Figura 79. Diagrama de tornado, anos de vida – lenvatinibe associado a everolimo *versus* tensirolimo.

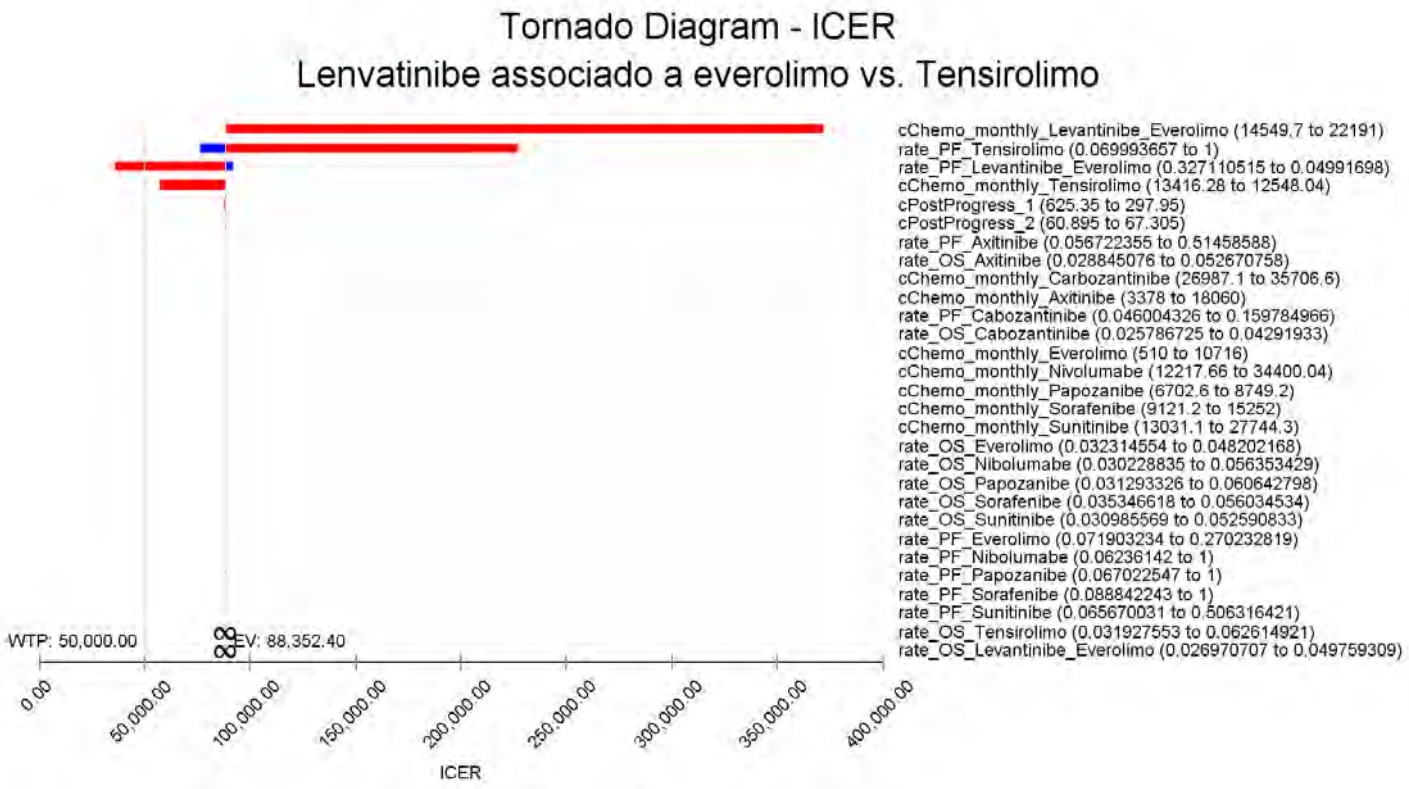


Figura 80. Diagrama de tornado, anos de vida – nivolumabe *versus* pazopanibe.

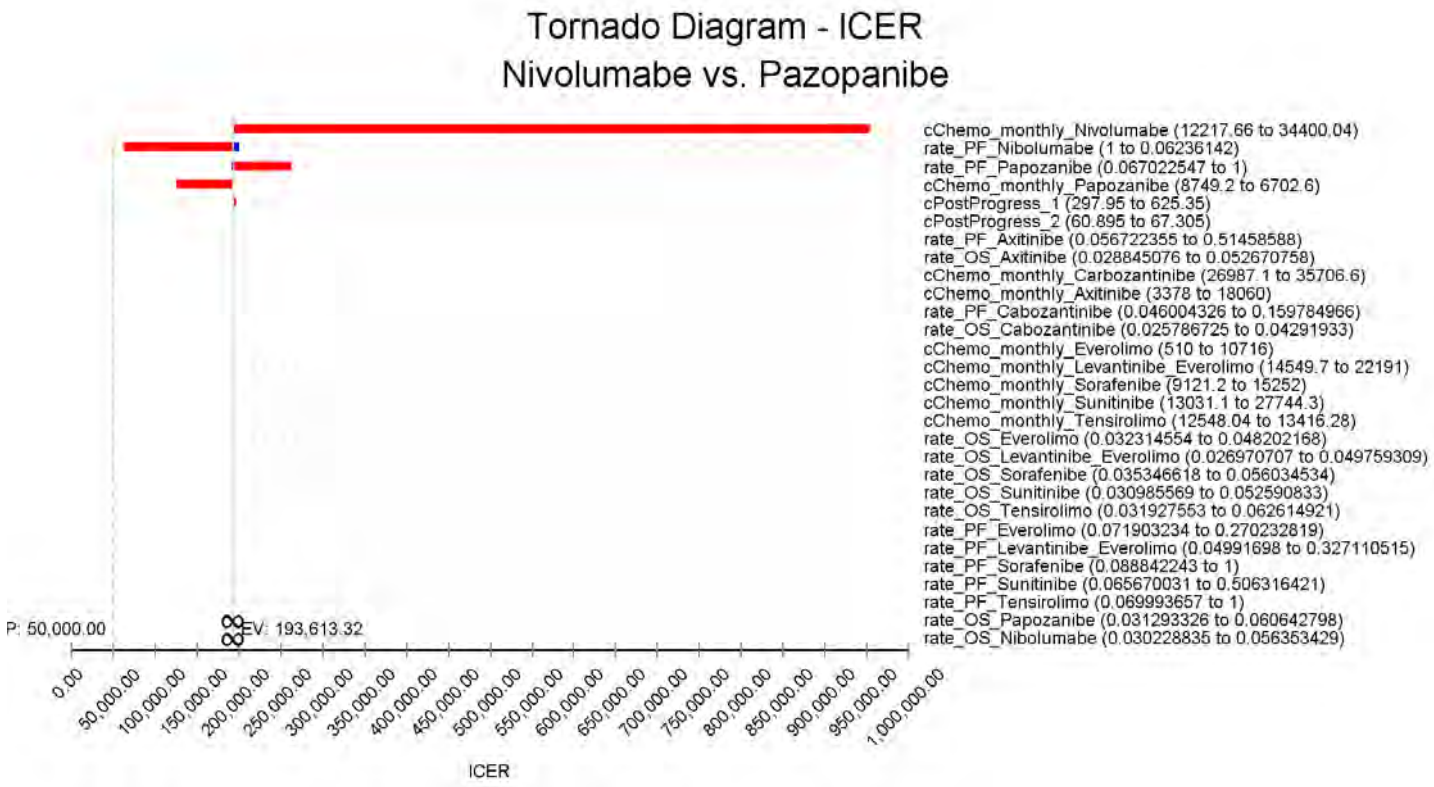


Figura 81. Diagrama de tornado, anos de vida – nivolumabe *versus* sorafenibe.

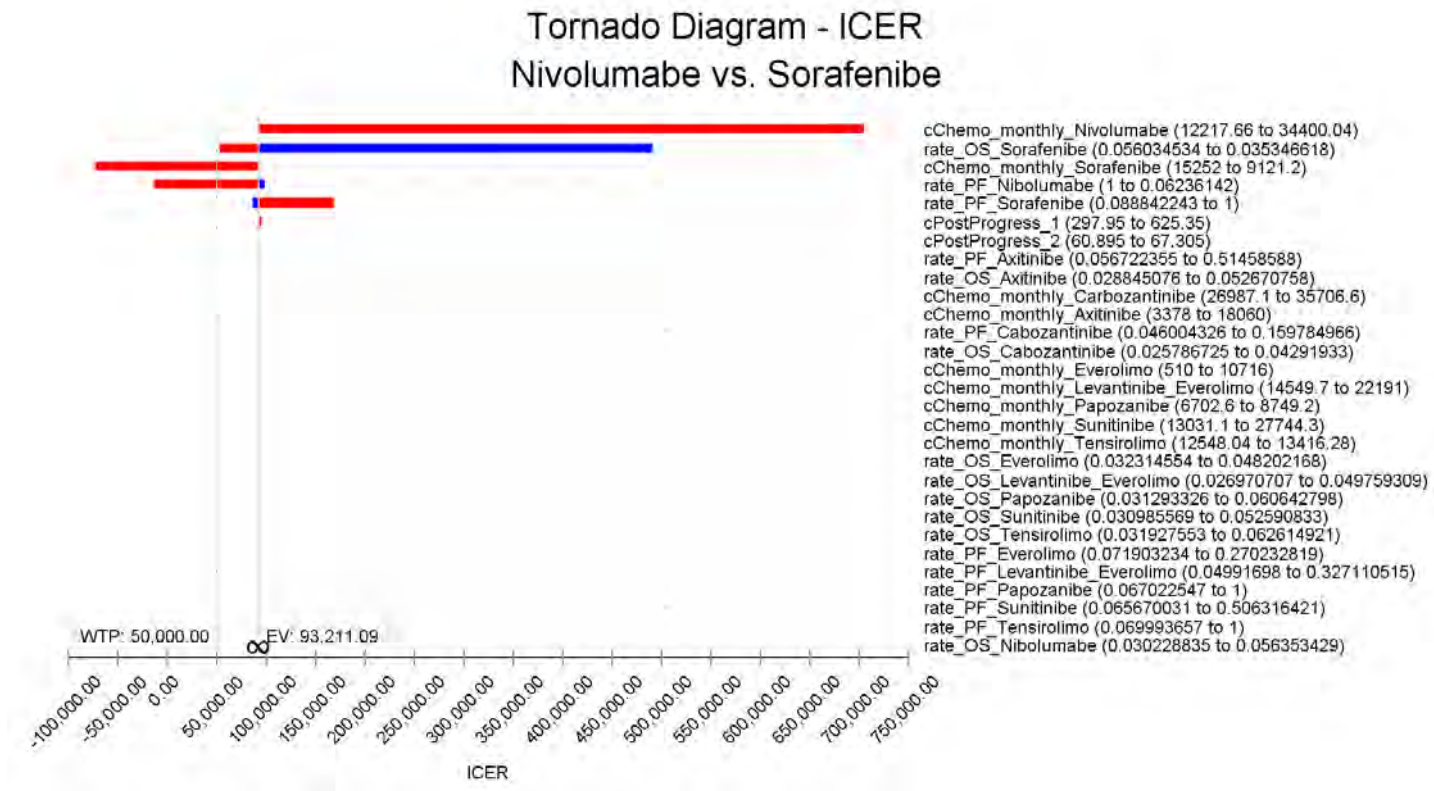


Figura 82. Diagrama de tornado, anos de vida – nivolumabe *versus* sunitinibe.

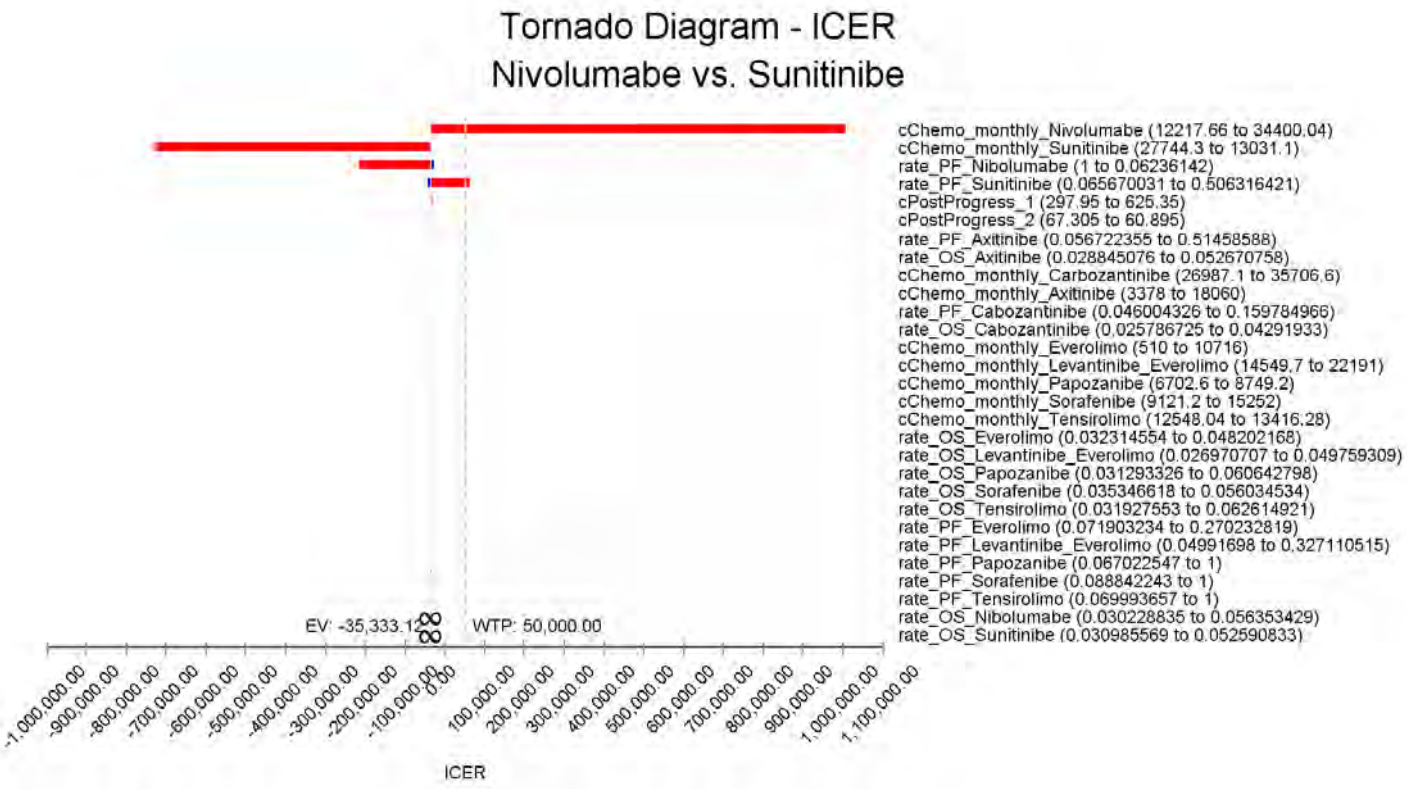


Figura 83. Diagrama de tornado, anos de vida – nivolumabe *versus* tensirolimo.

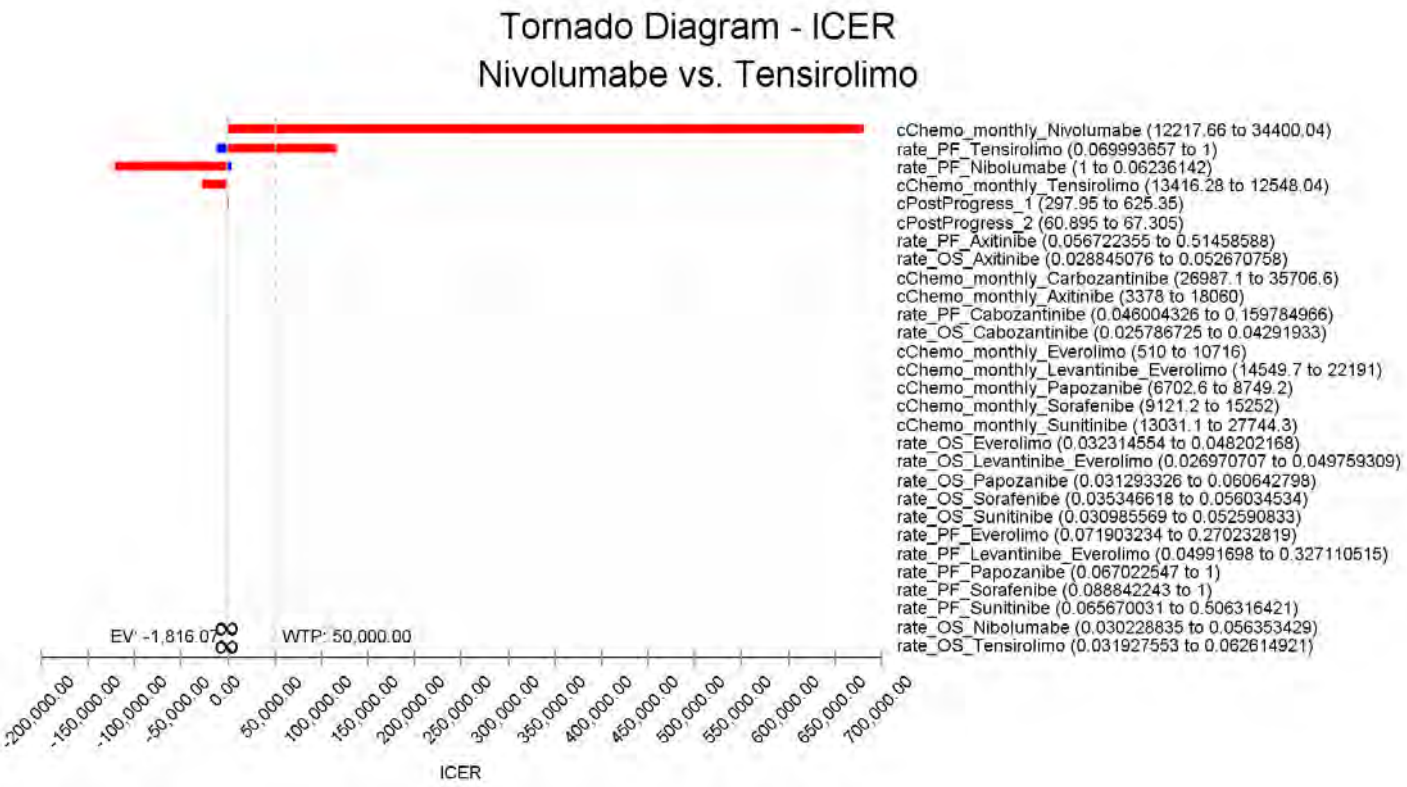


Figura 84. Diagrama de tornado, anos de vida – pazopanibe *versus* sorafenibe.

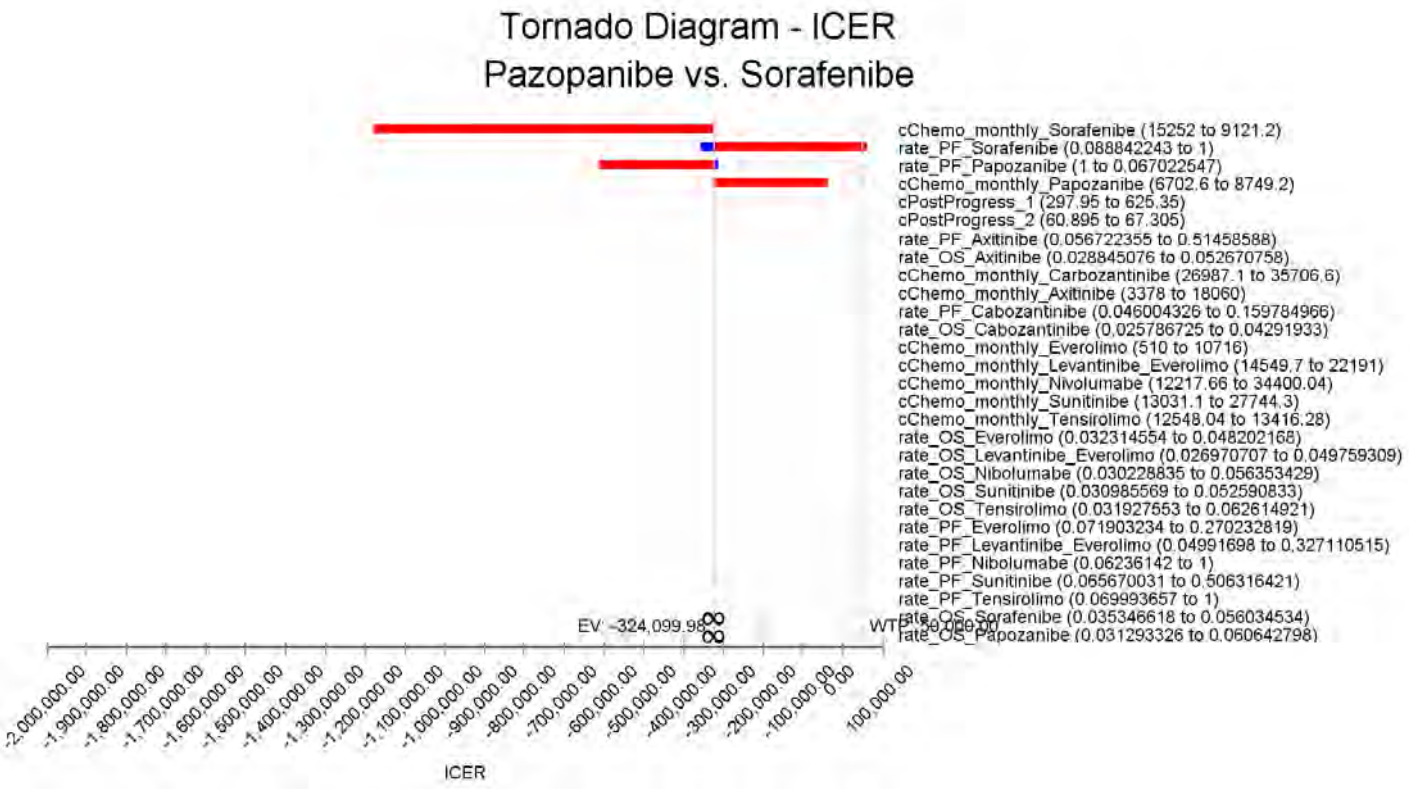


Figura 85. Diagrama de tornado, anos de vida – pazopanibe *versus* sunitinibe.

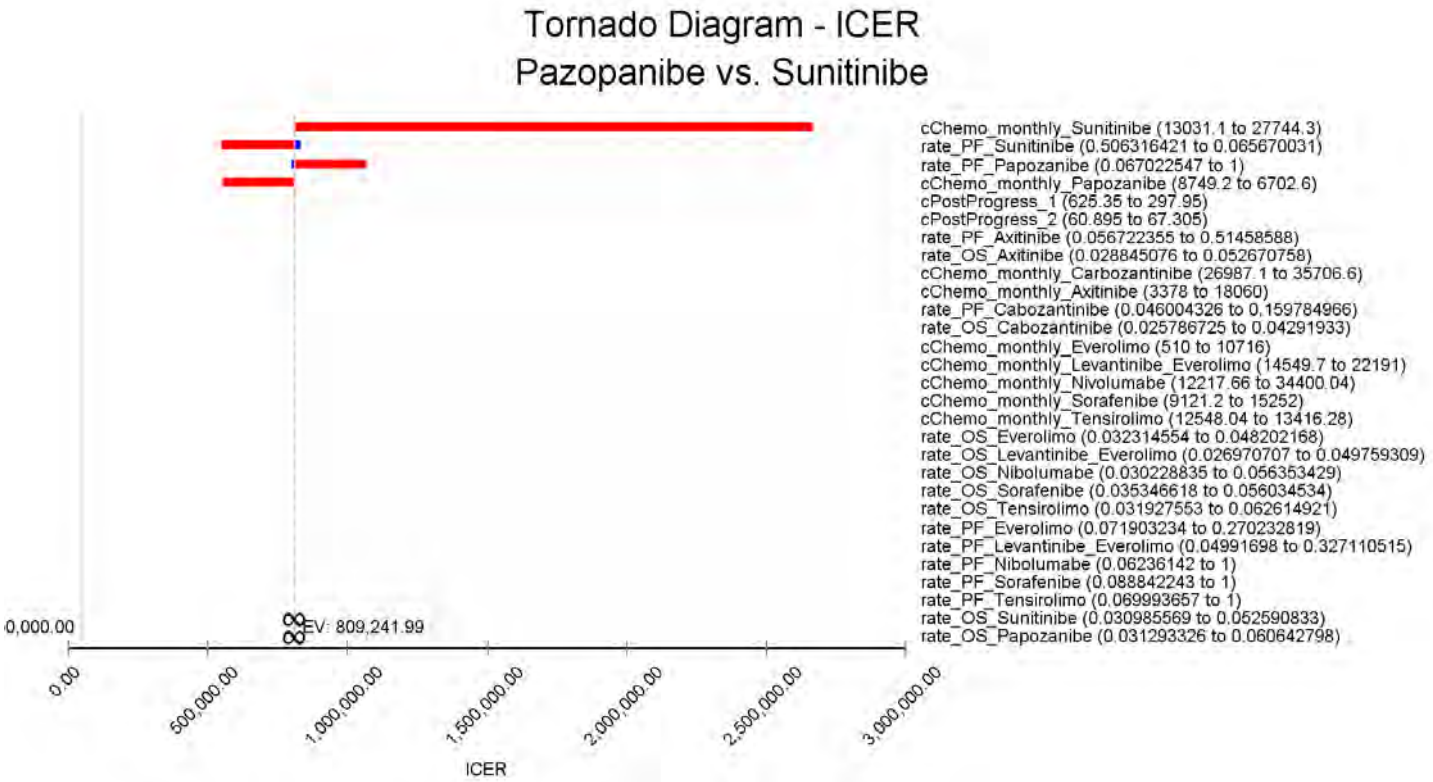


Figura 86. Diagrama de tornado, anos de vida – pazopanibe *versus* tensirolimo.

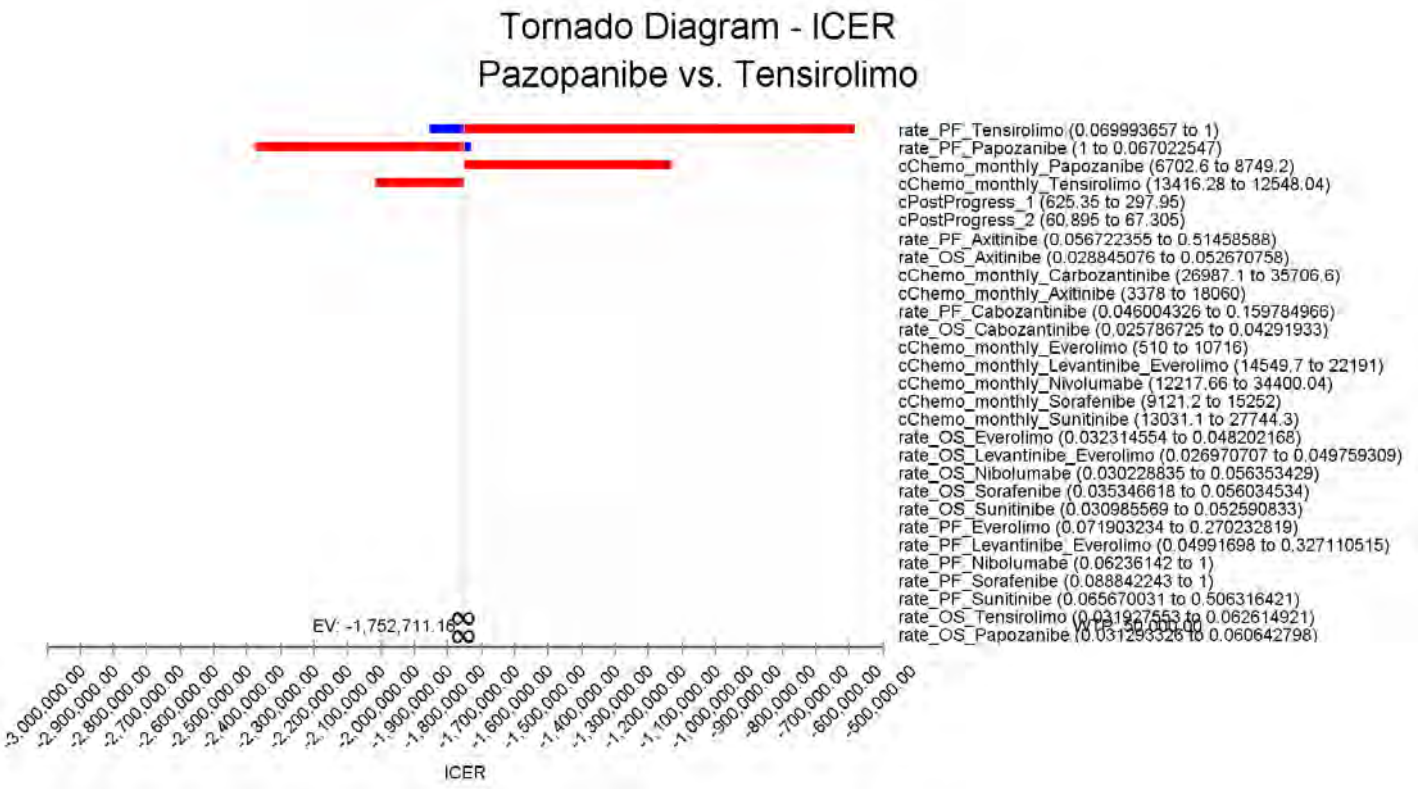


Figura 87. Diagrama de tornado, anos de vida – sorafenibe *versus* sunitinibe.

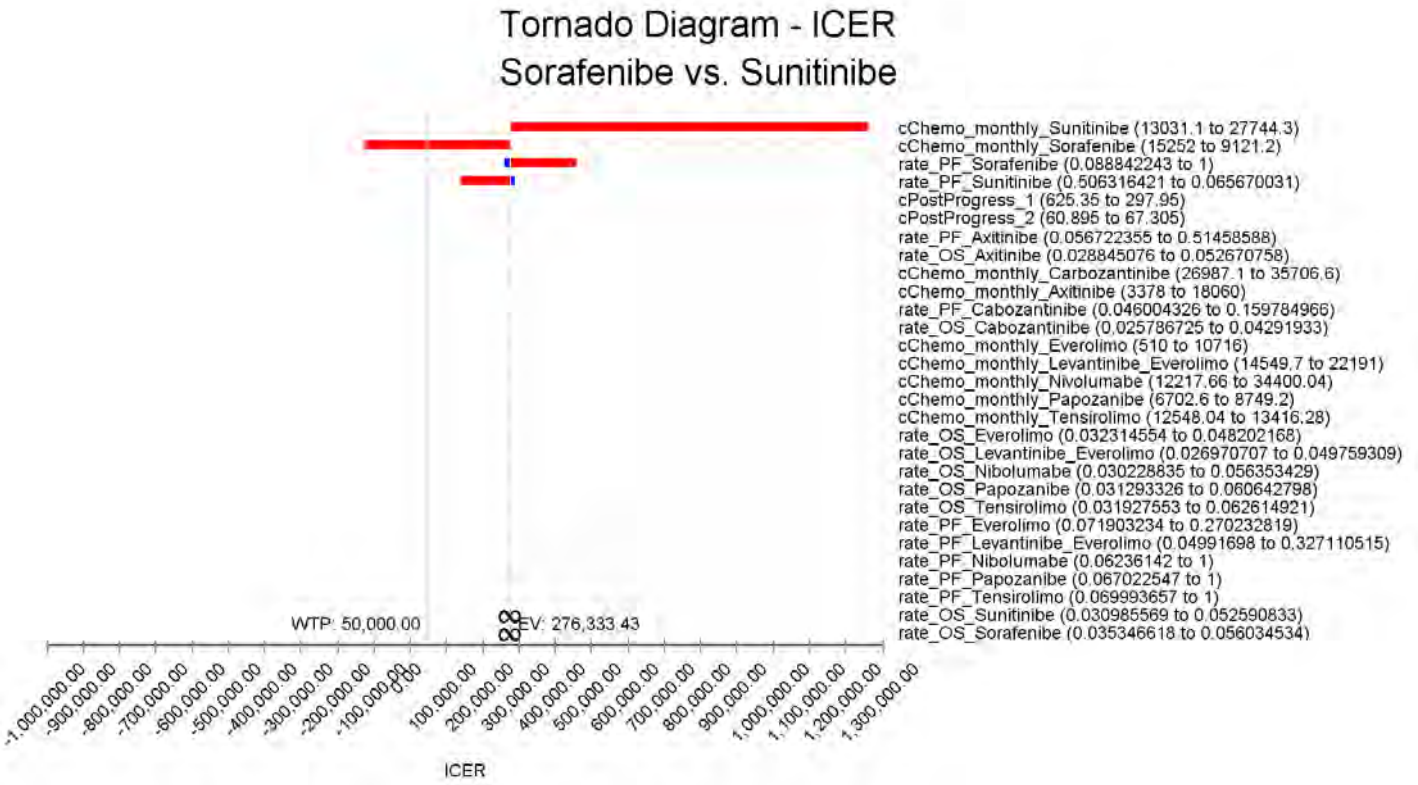


Figura 88. Diagrama de tornado, anos de vida – sorafenibe *versus* tensirolimo.

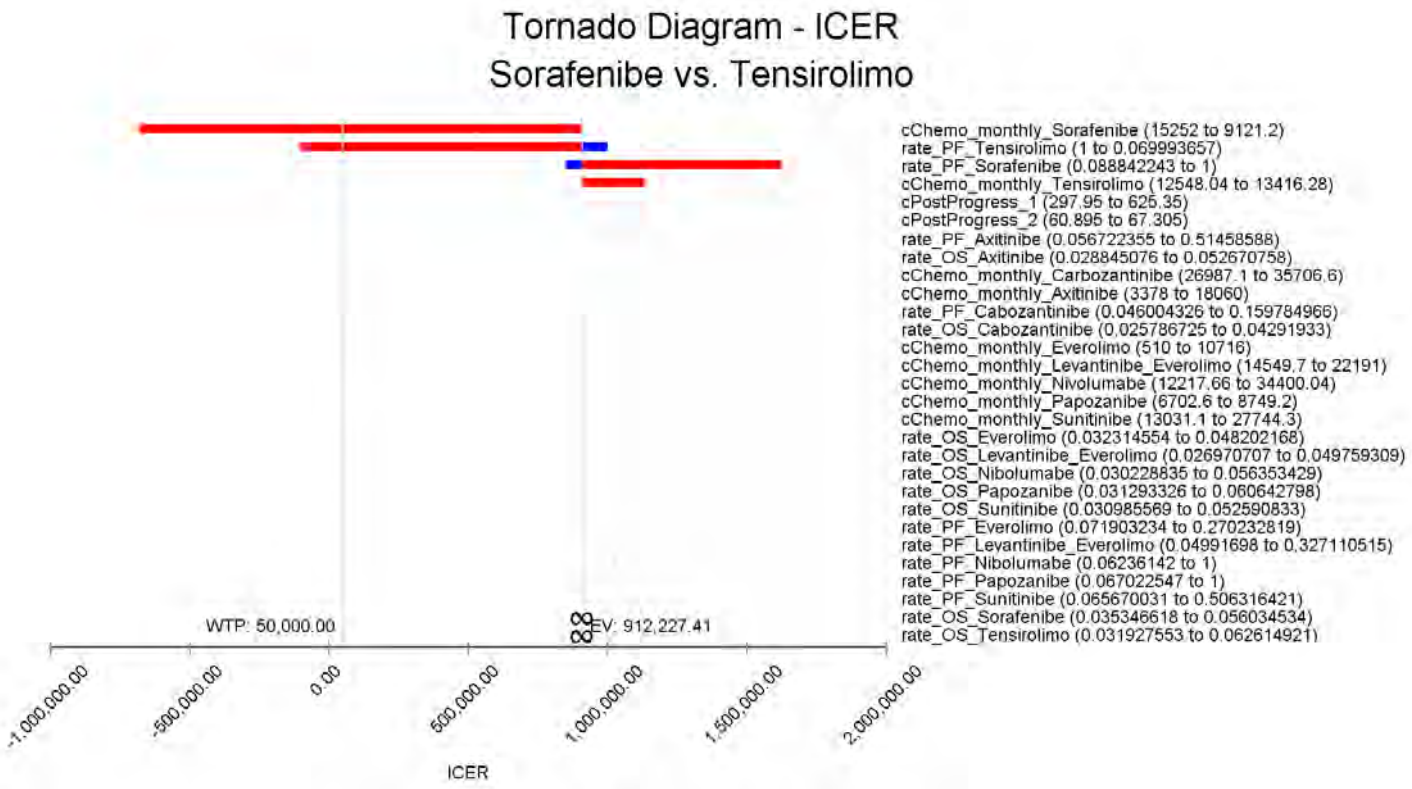


Figura 89. Diagrama de tornado, anos de vida – sunitinibe *versus* tensirolimo.

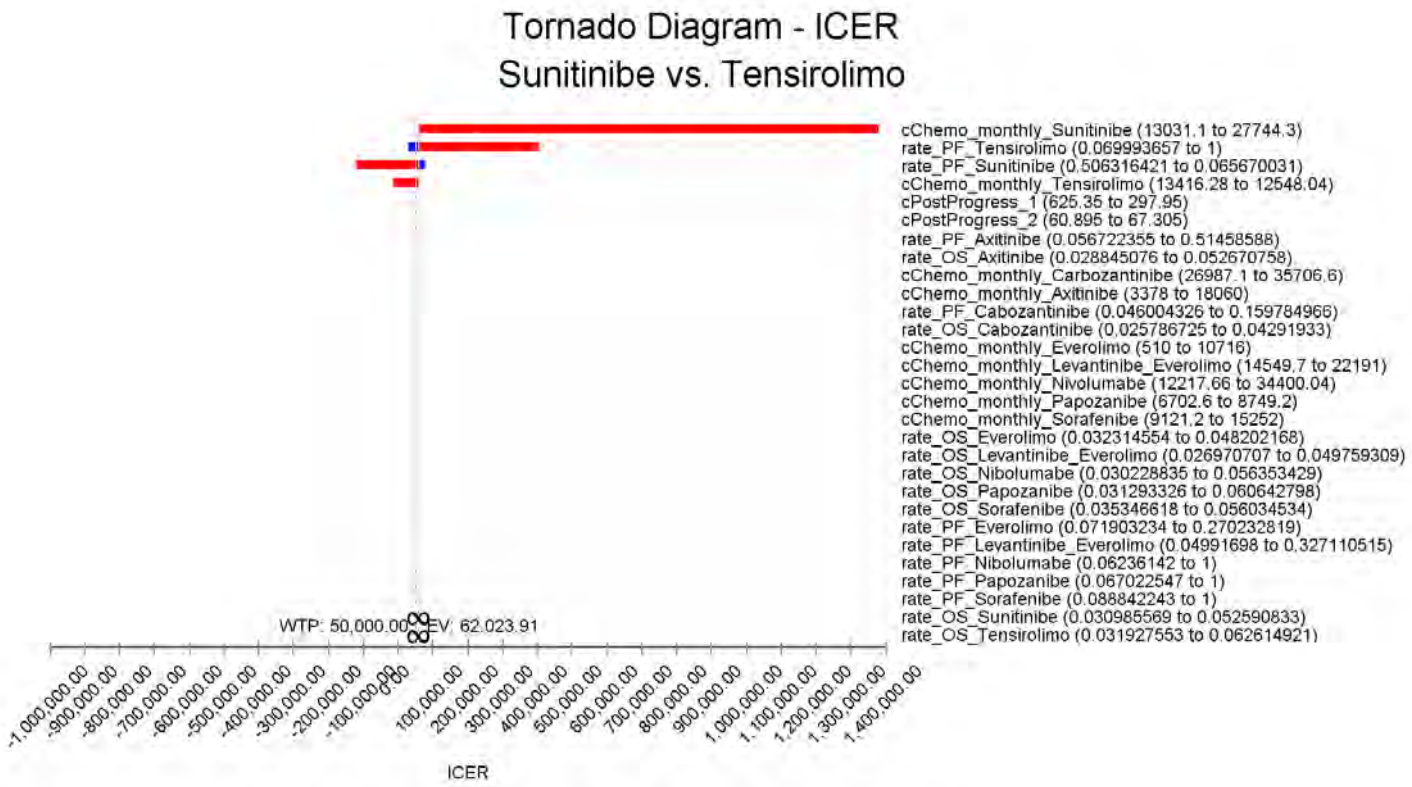


Figura 90. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe *versus* cabozantinibe.

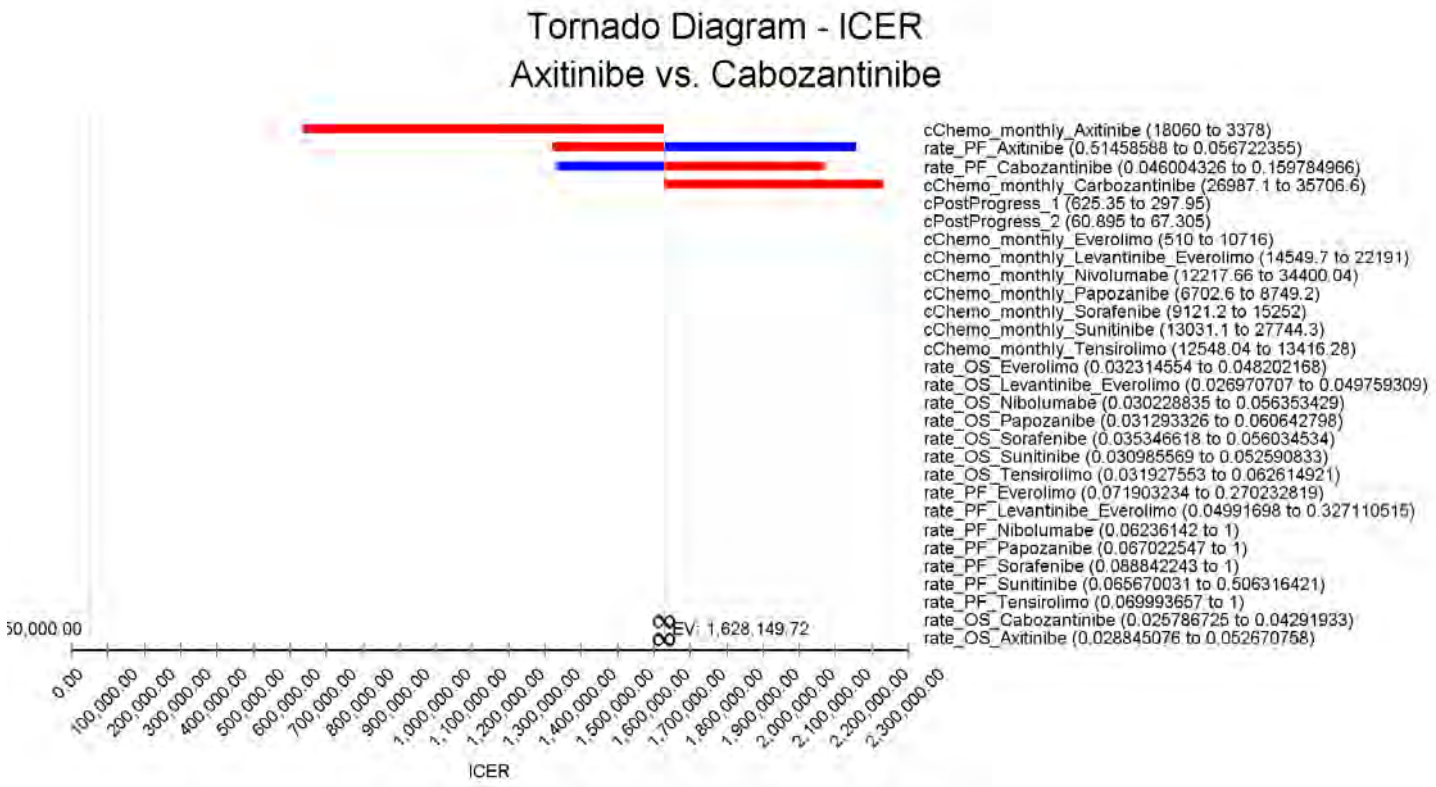


Figura 91. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe *versus* everolimo.

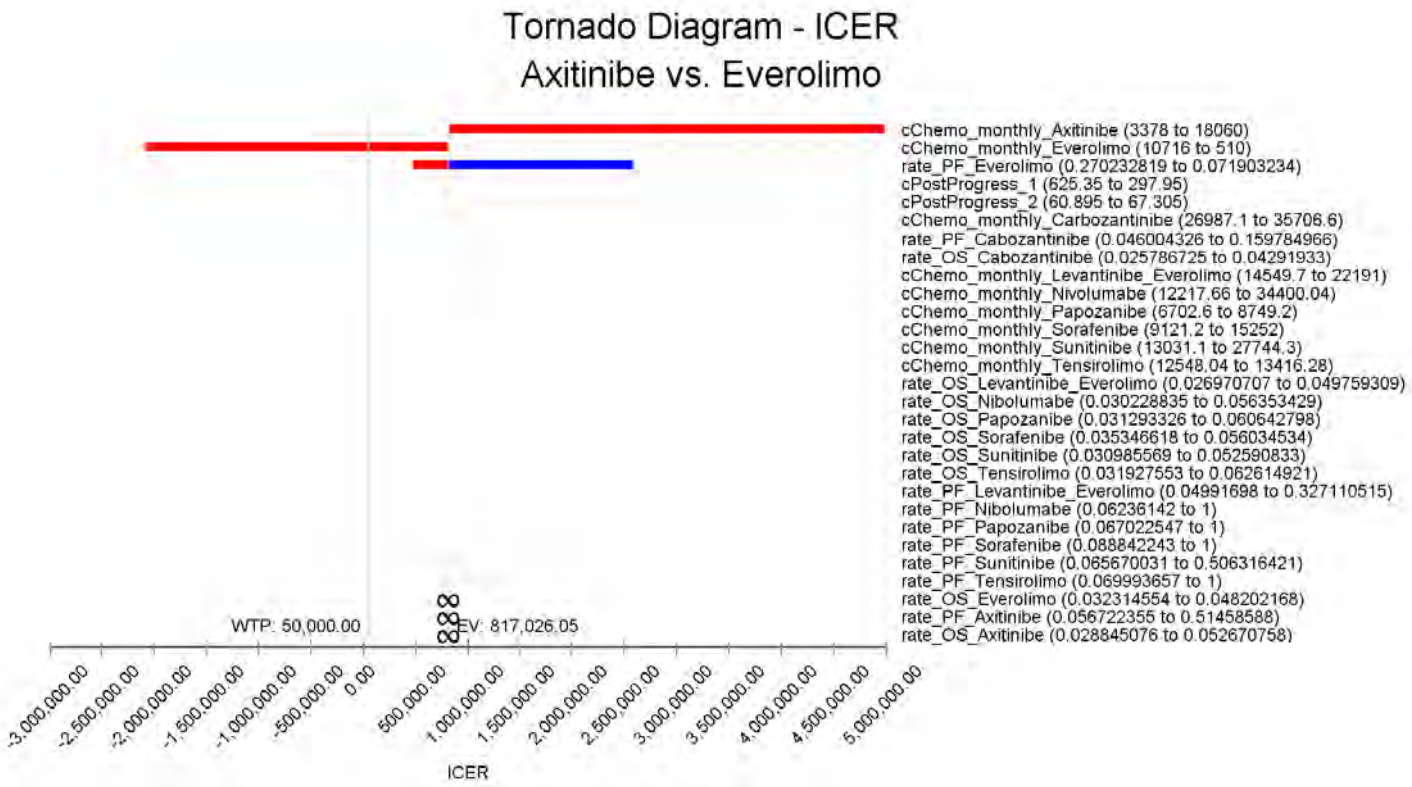


Figura 92. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe *versus* lenvatinibe associado a everolimo.

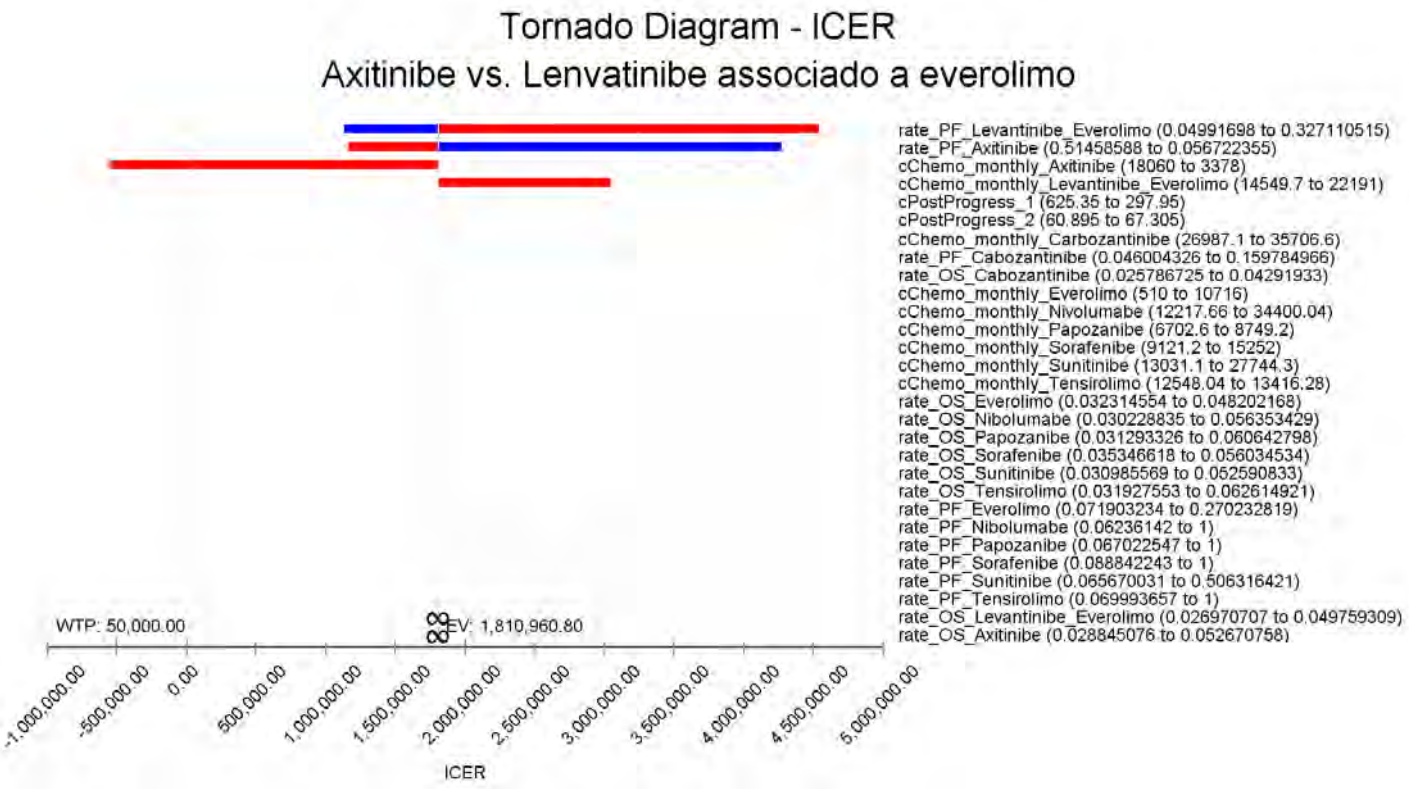


Figura 93. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe *versus* nivolumabe.

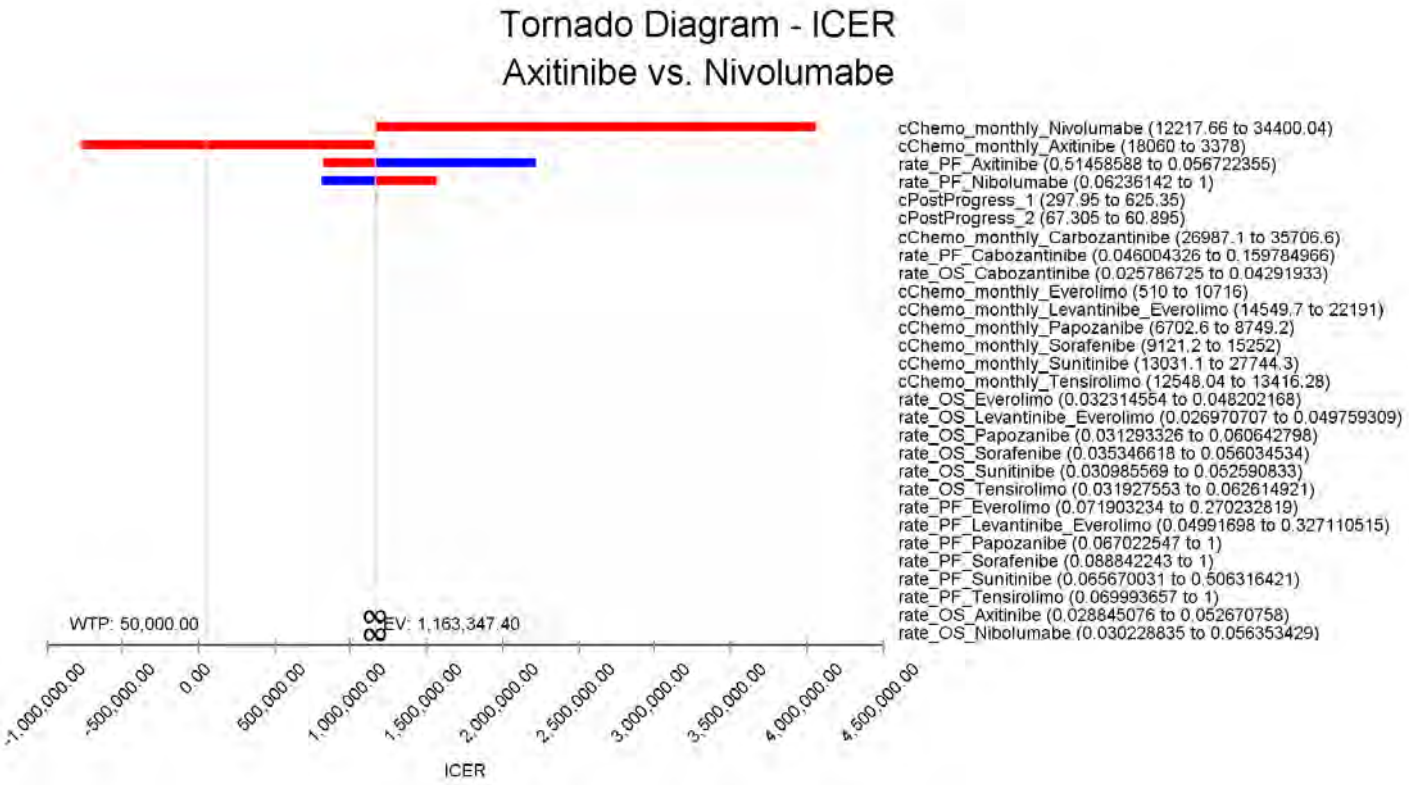


Figura 94. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe *versus* pazopanibe.

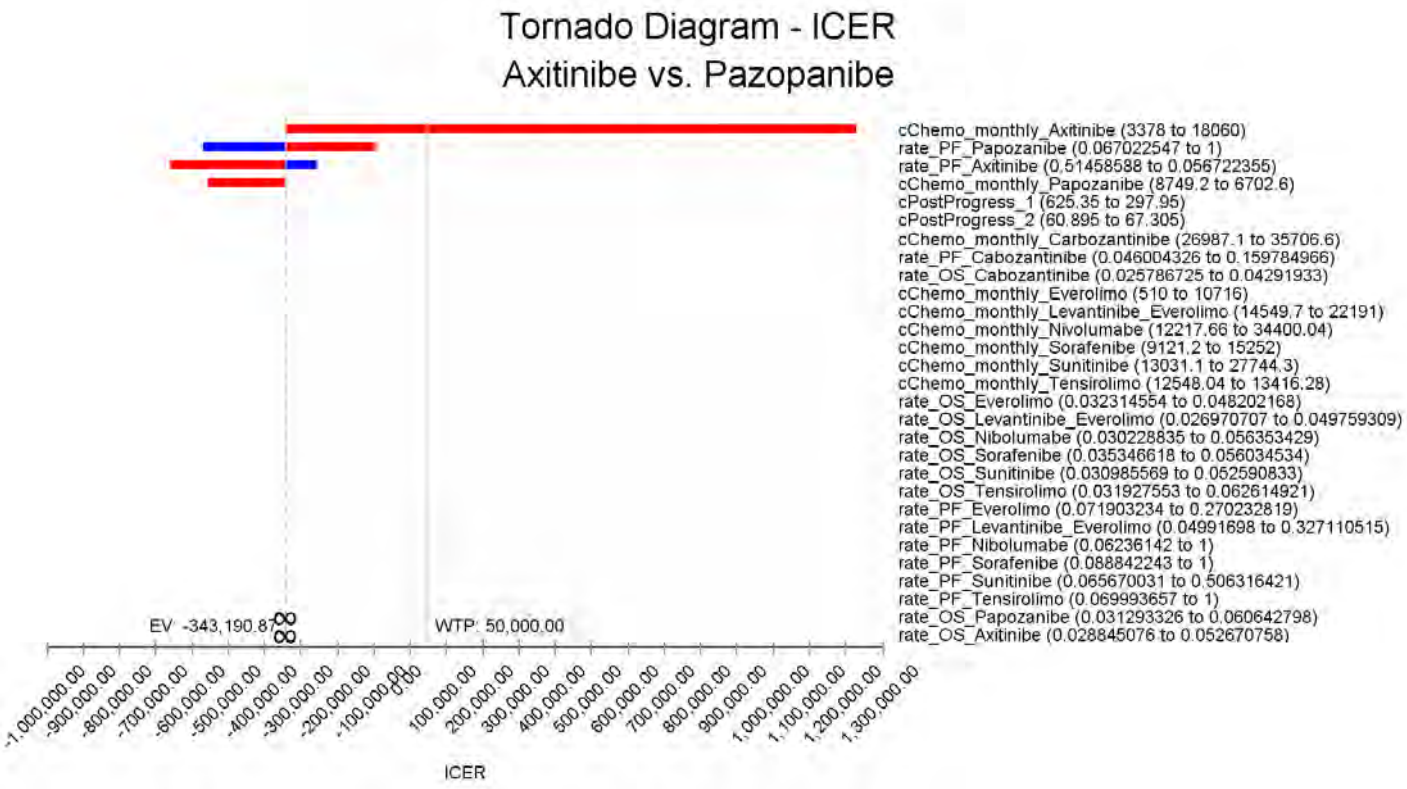


Figura 95. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe *versus* sorafenibe.

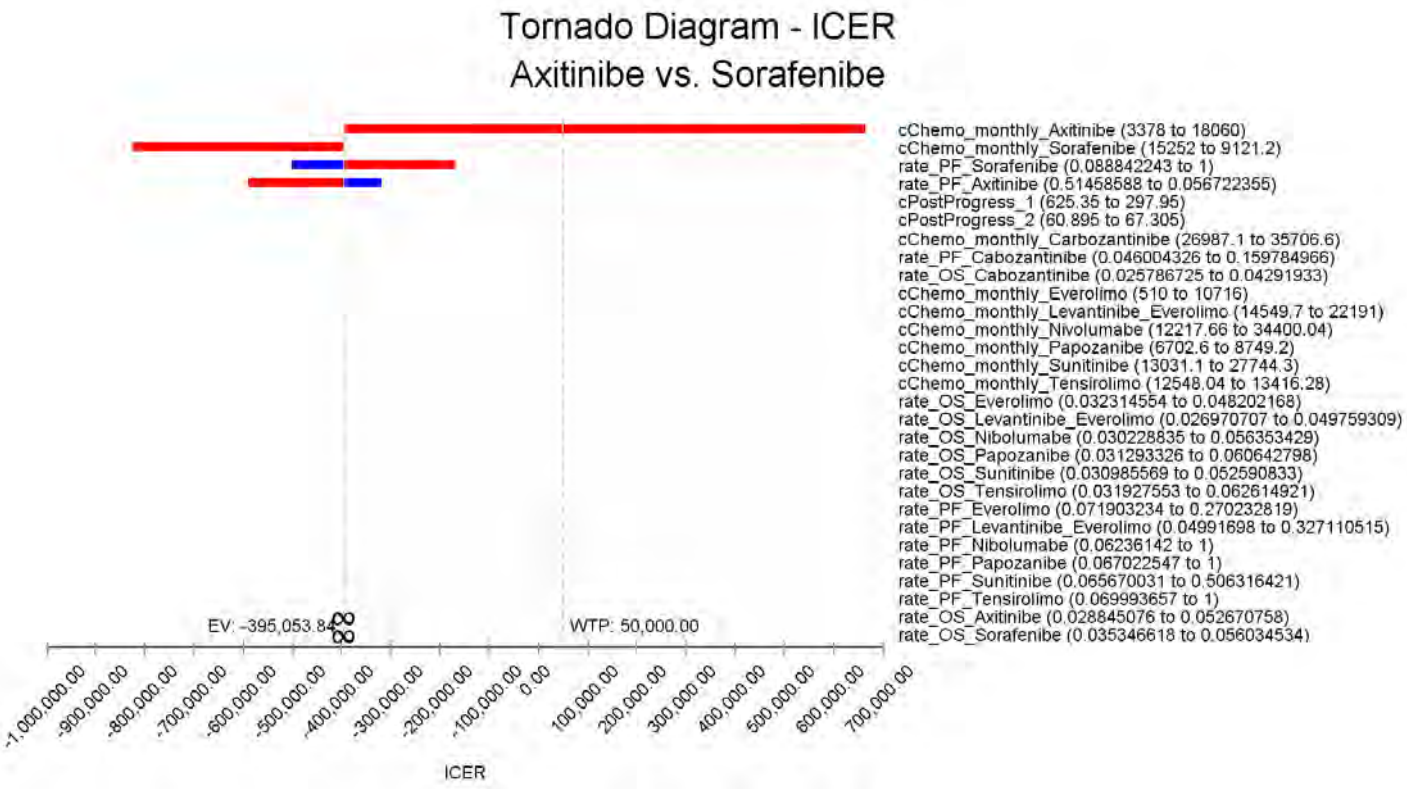


Figura 96. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe *versus* sunitinibe.

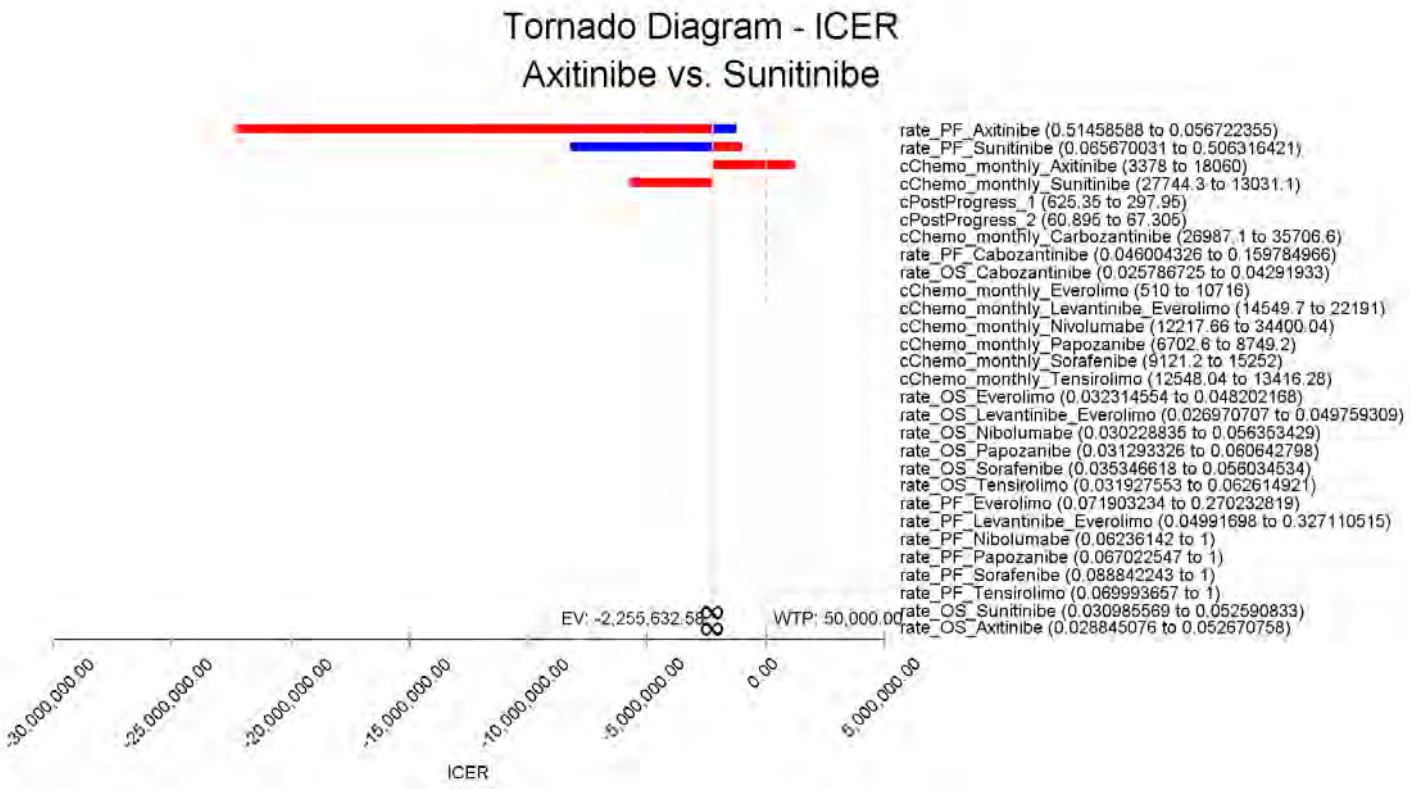


Figura 97. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – axitinibe *versus* tensirolimo.

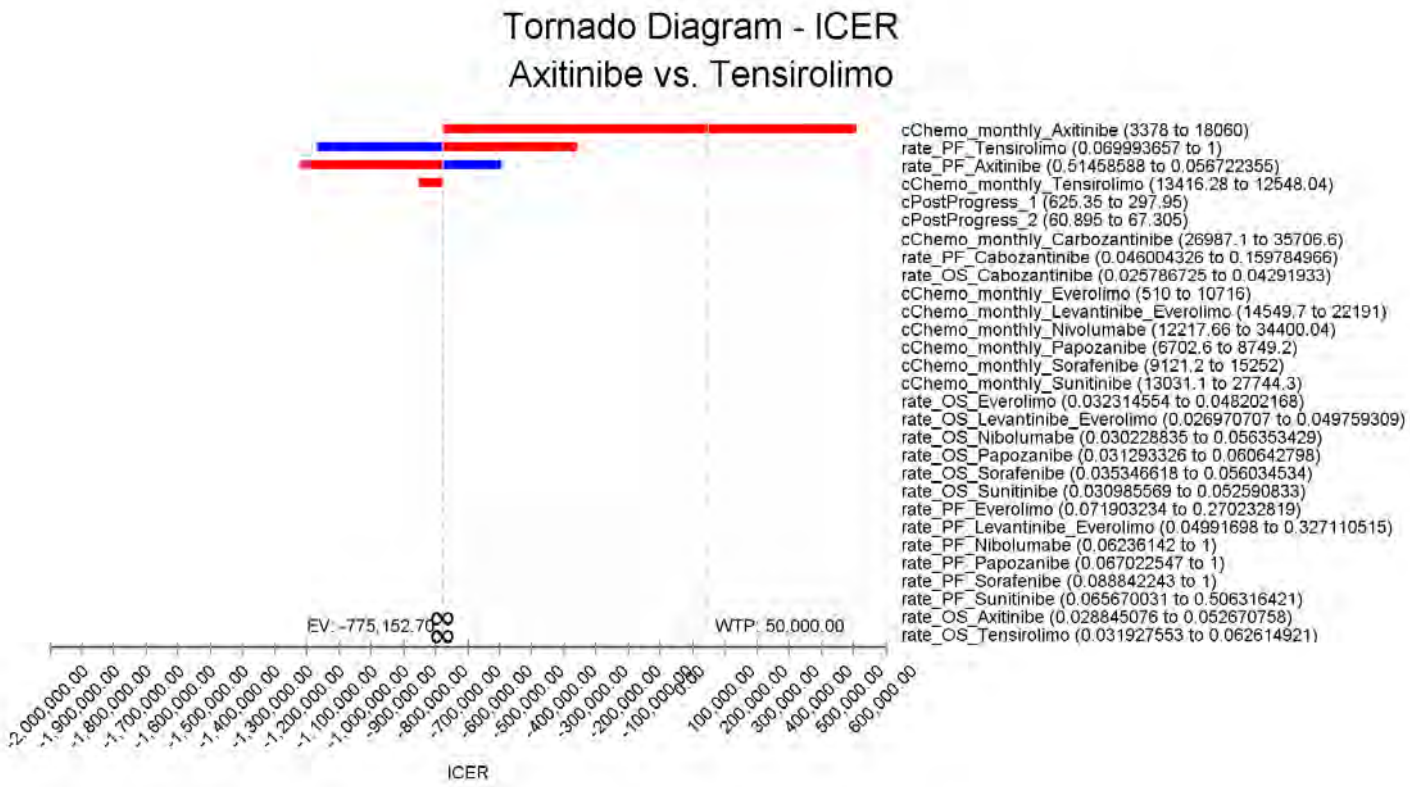


Figura 98. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe *versus* everolimo.

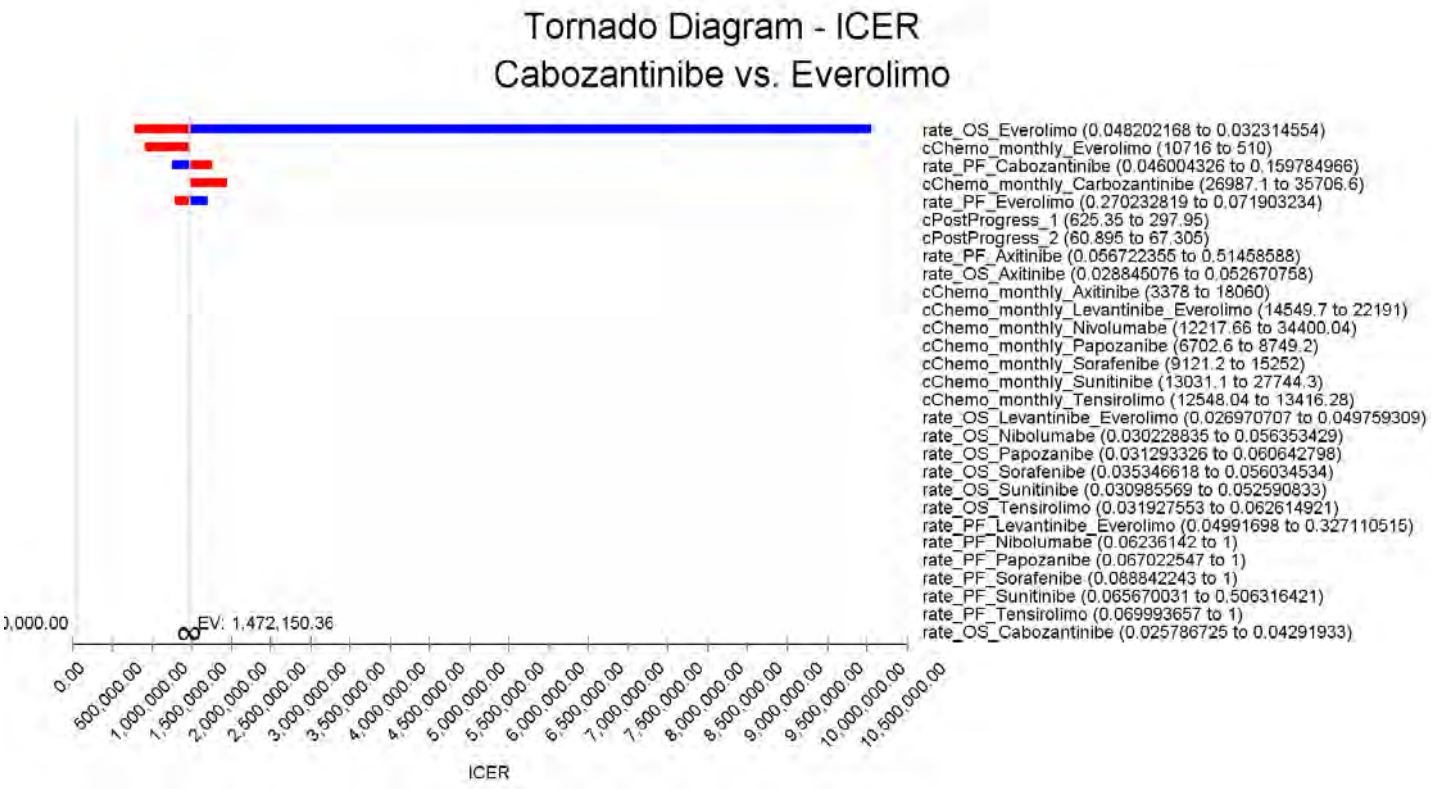


Figura 99. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe *versus* lenvatinibe associado a everolimo.

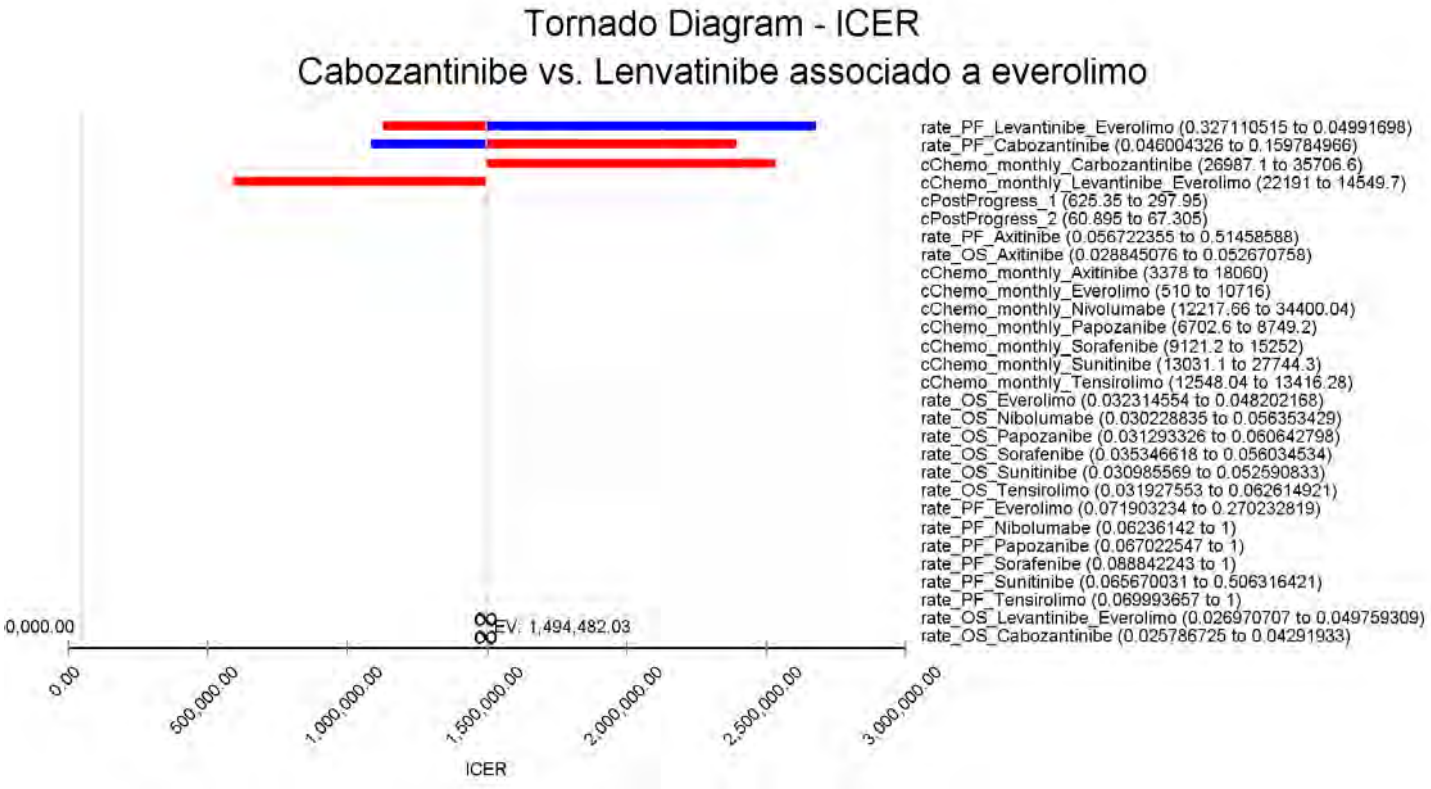


Figura 100. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe *versus* nivolumabe.

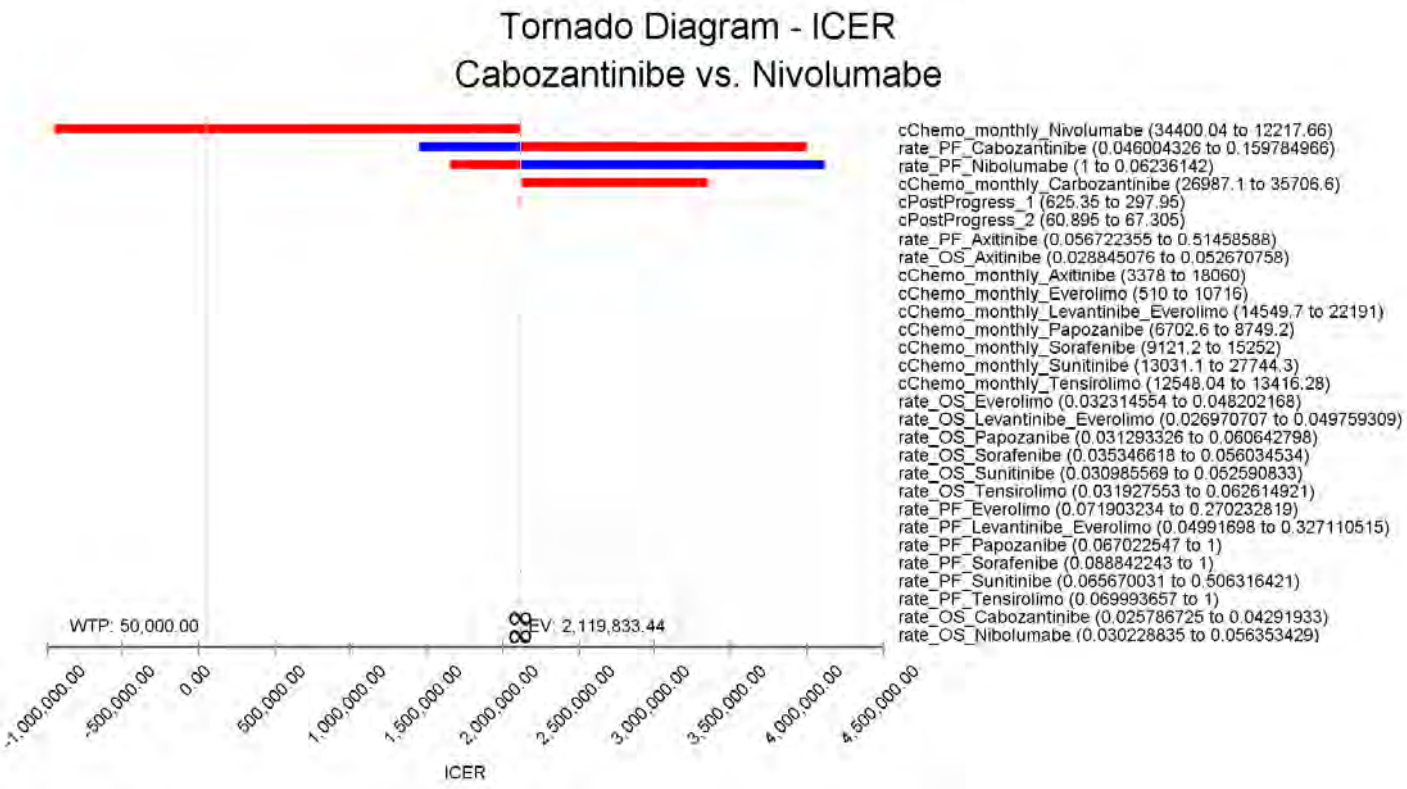


Figura 101. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe *versus* pazopanibe.

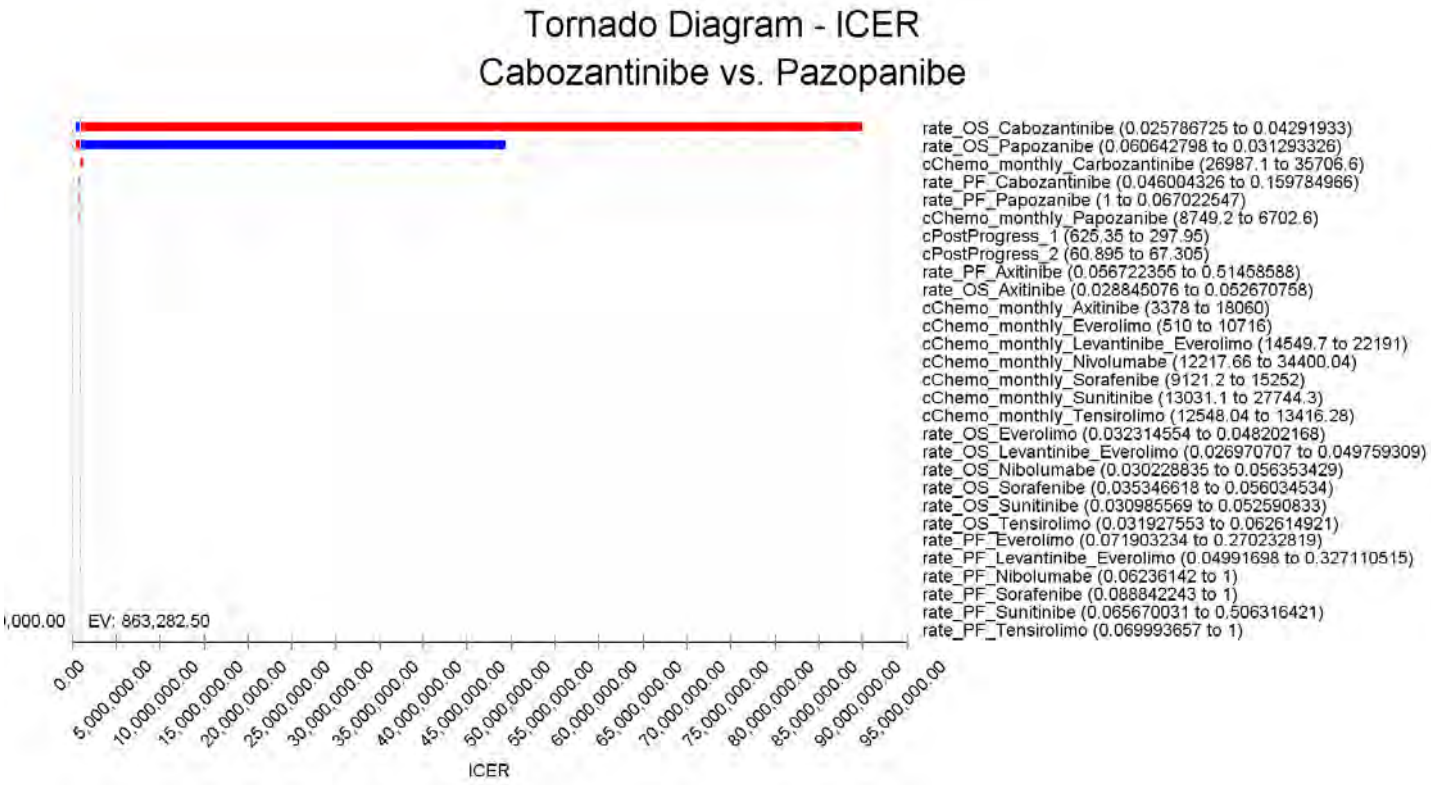


Figura 102. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe *versus* sorafenibe.

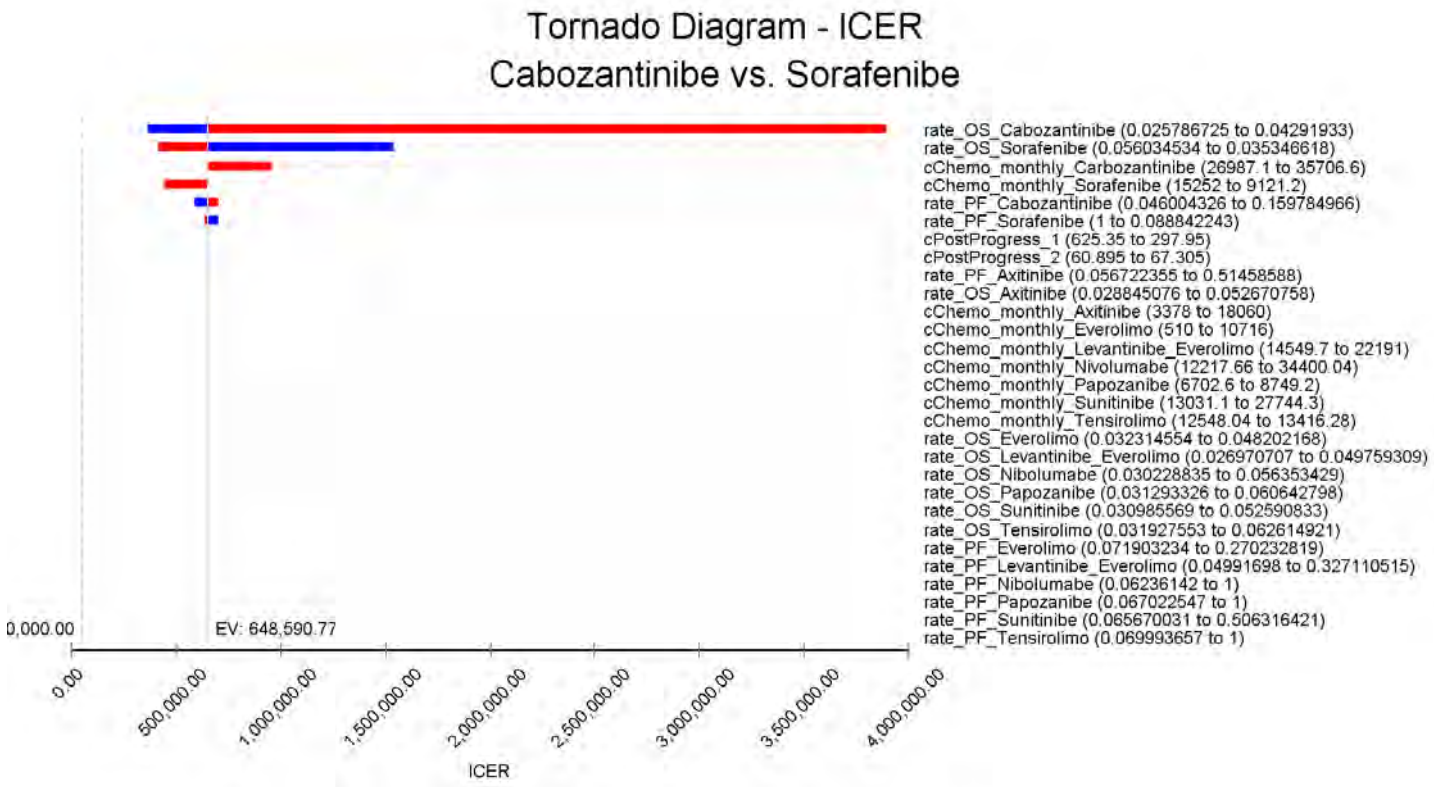


Figura 103. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe *versus* sunitinibe.

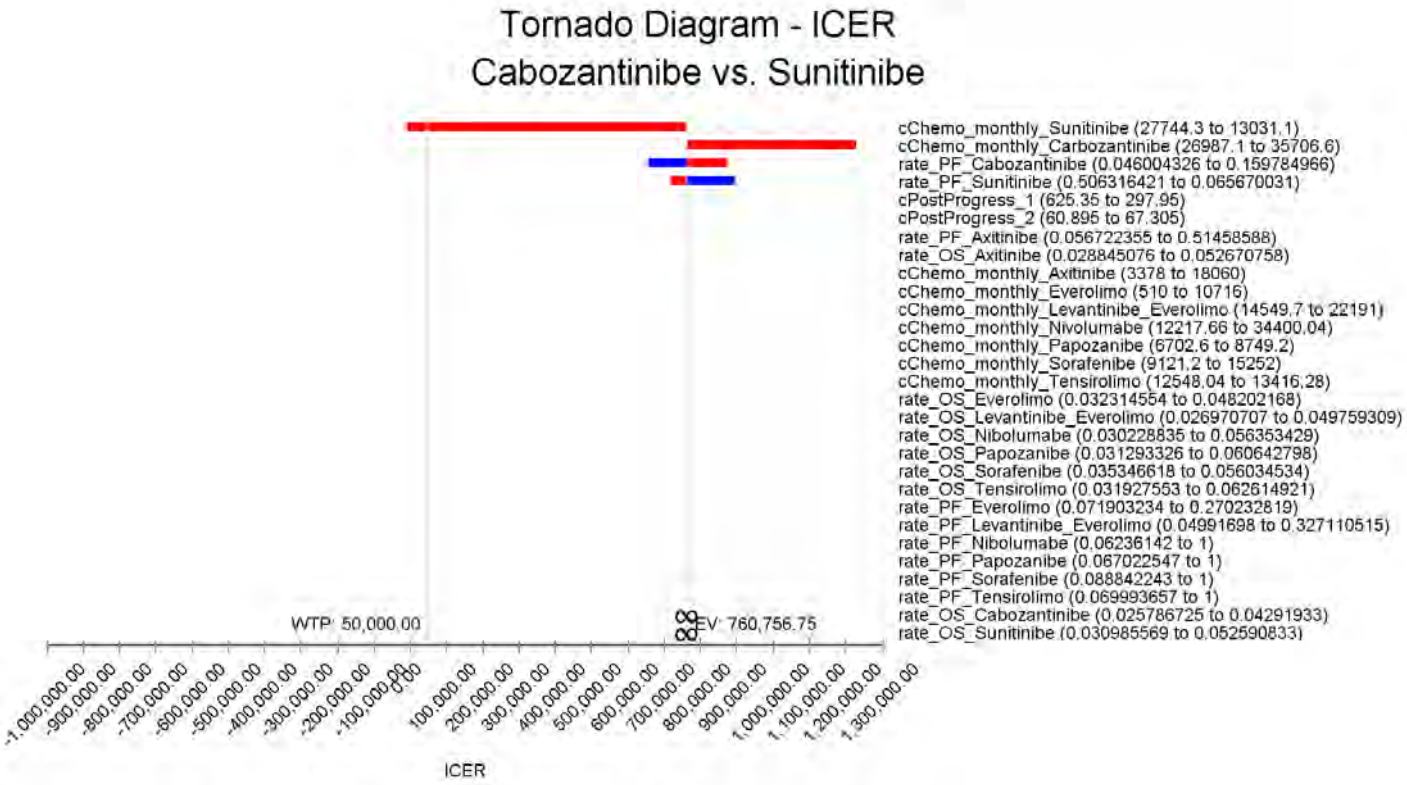


Figura 104. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – cabozantinibe *versus* tensirolimo.

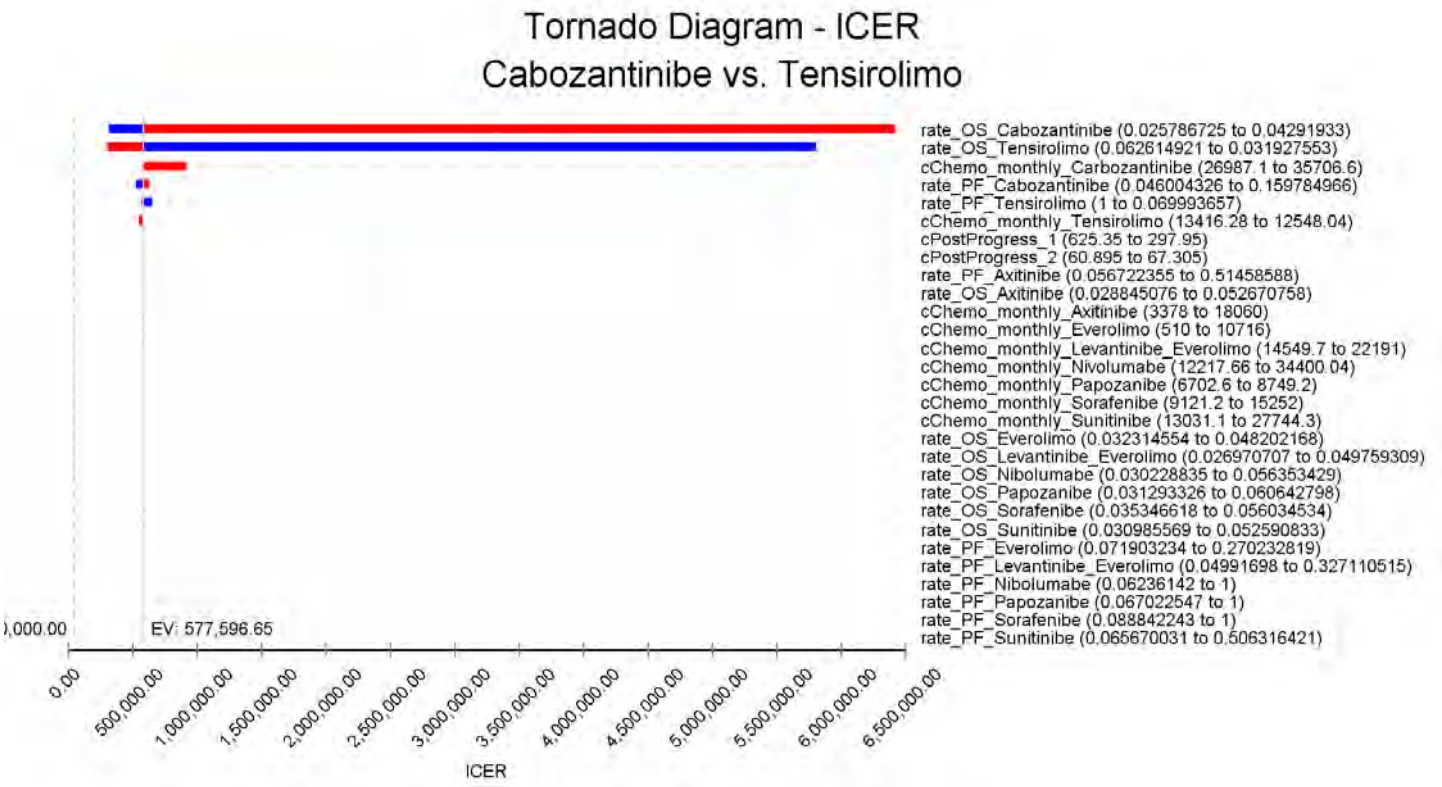


Figura 105. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo *versus* lenvatinibe associado a everolimo.

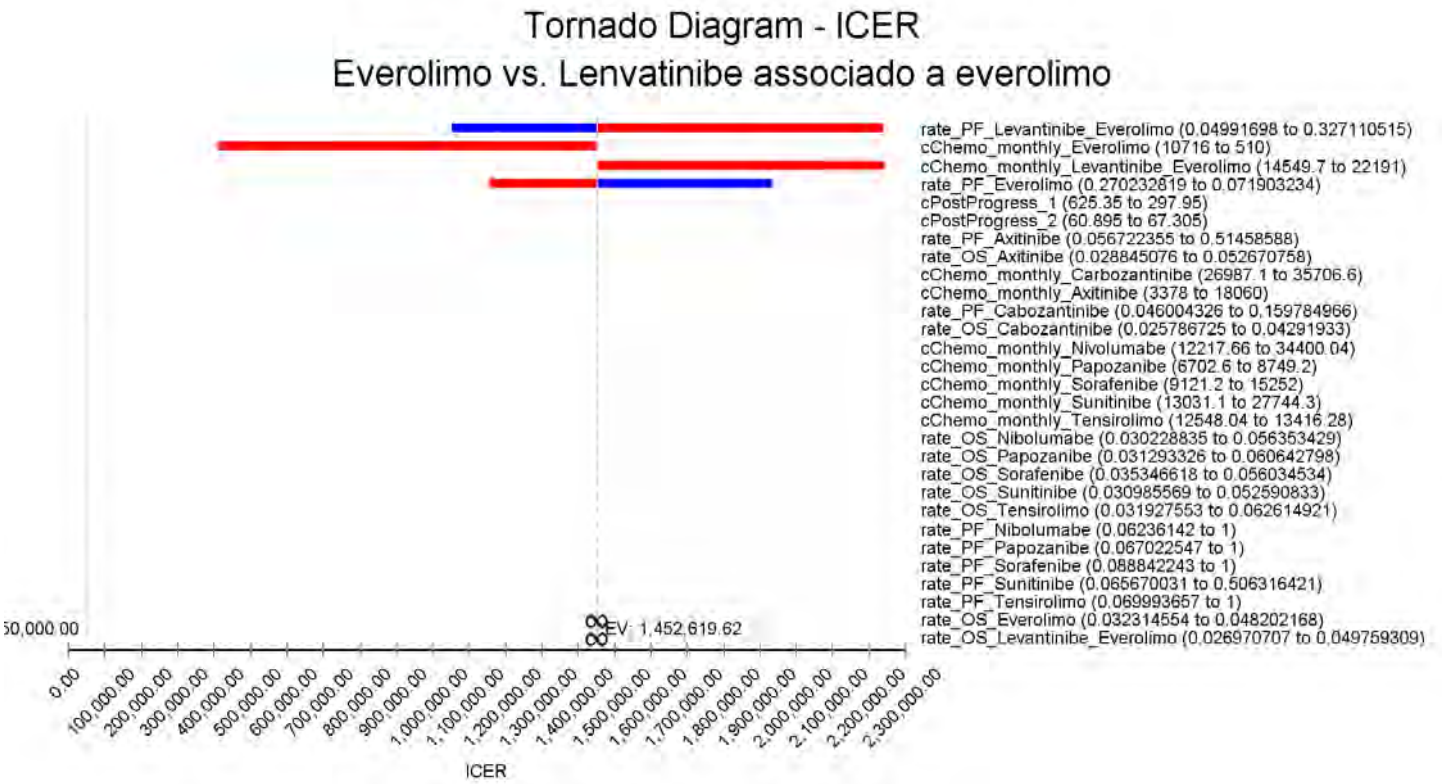


Figura 106. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo *versus* nivolumabe.

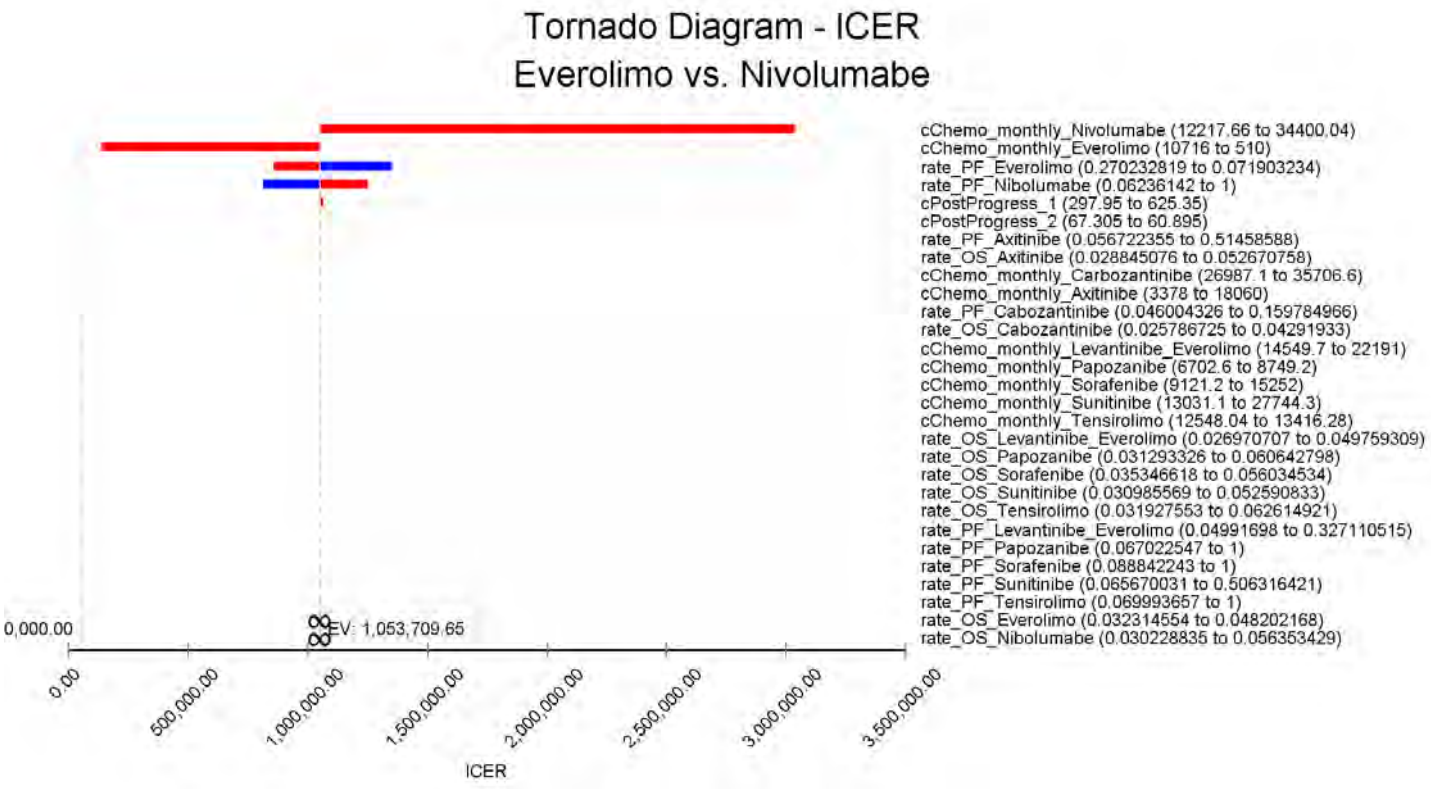


Figura 107. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo *versus* pazopanibe.

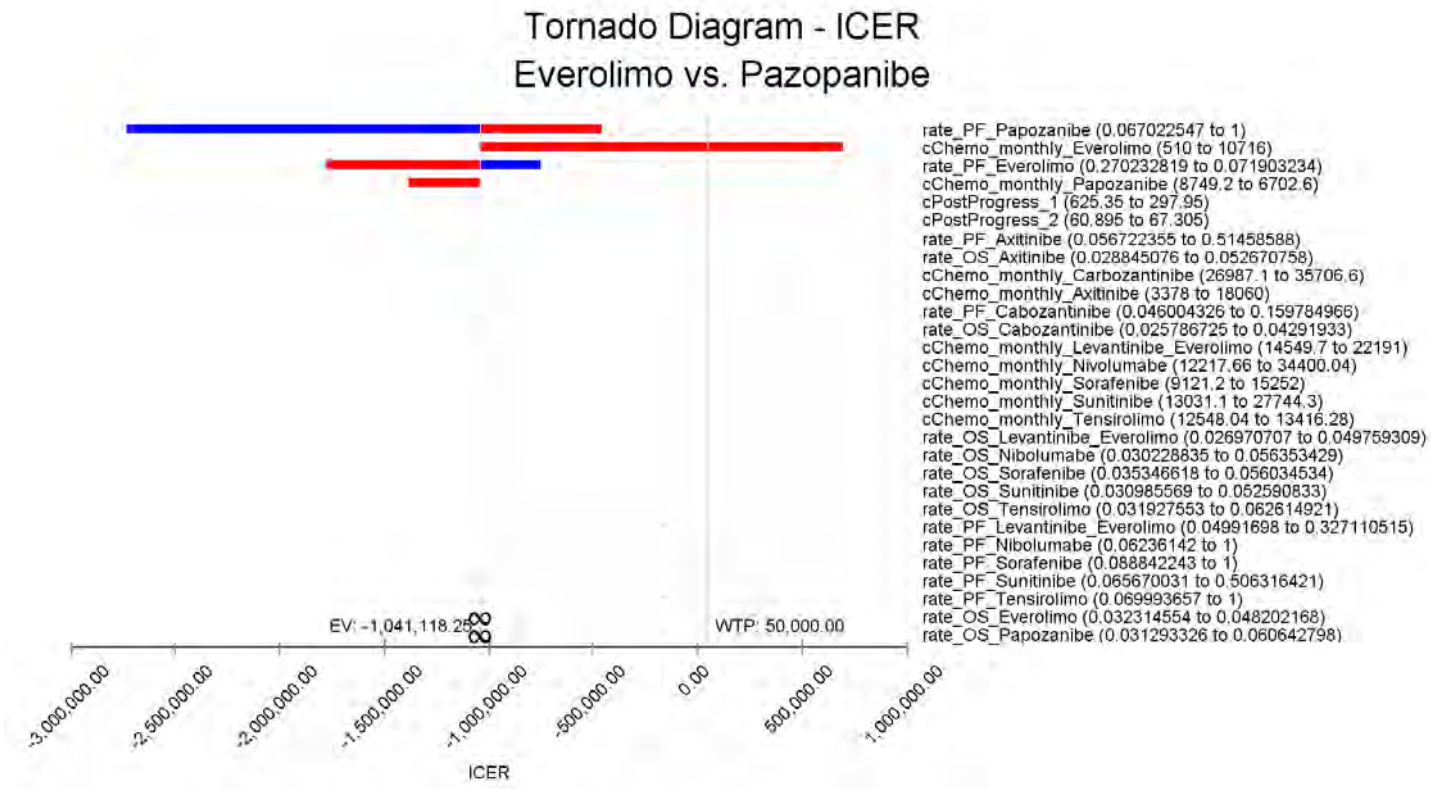


Figura 108. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo *versus* sorafenibe.

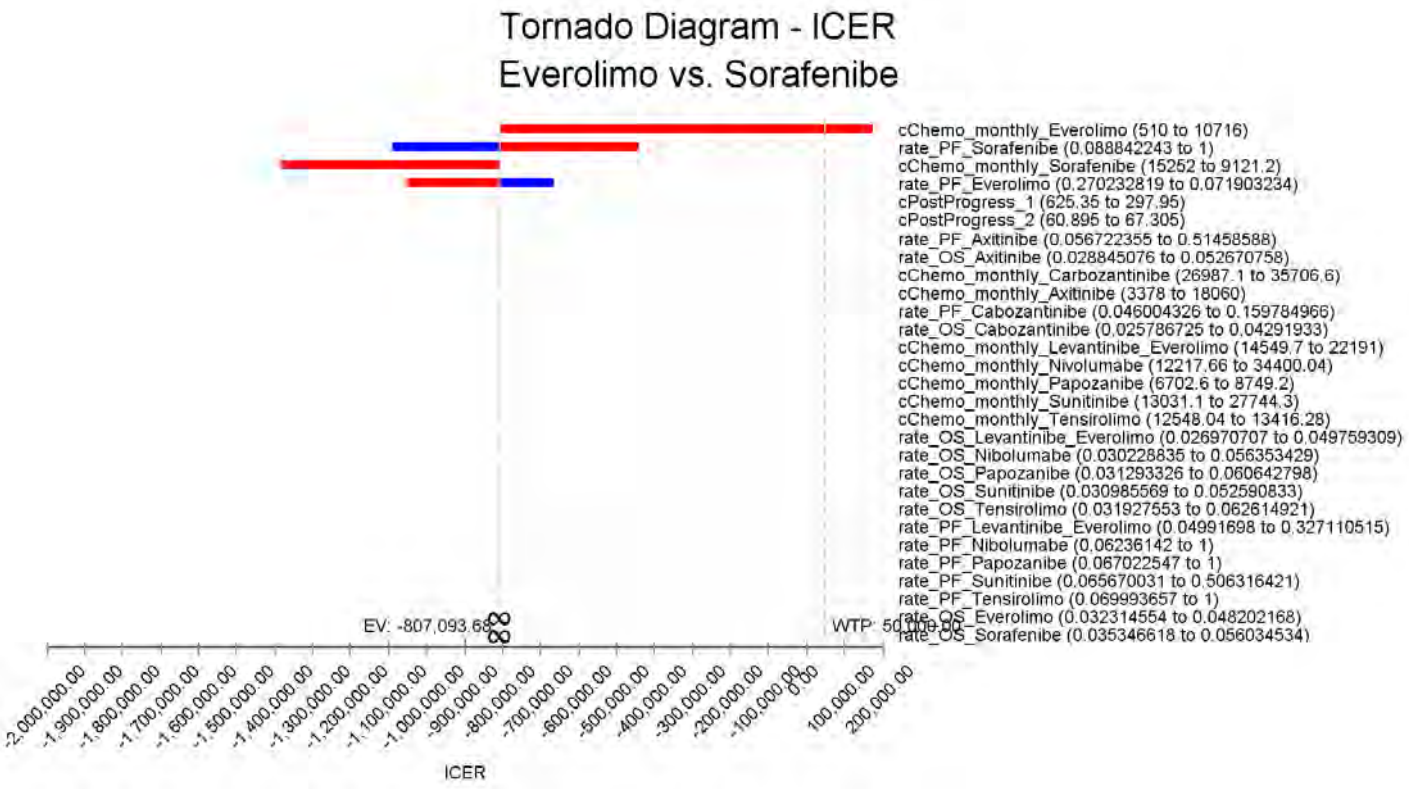


Figura 109. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo *versus* sunitinibe.

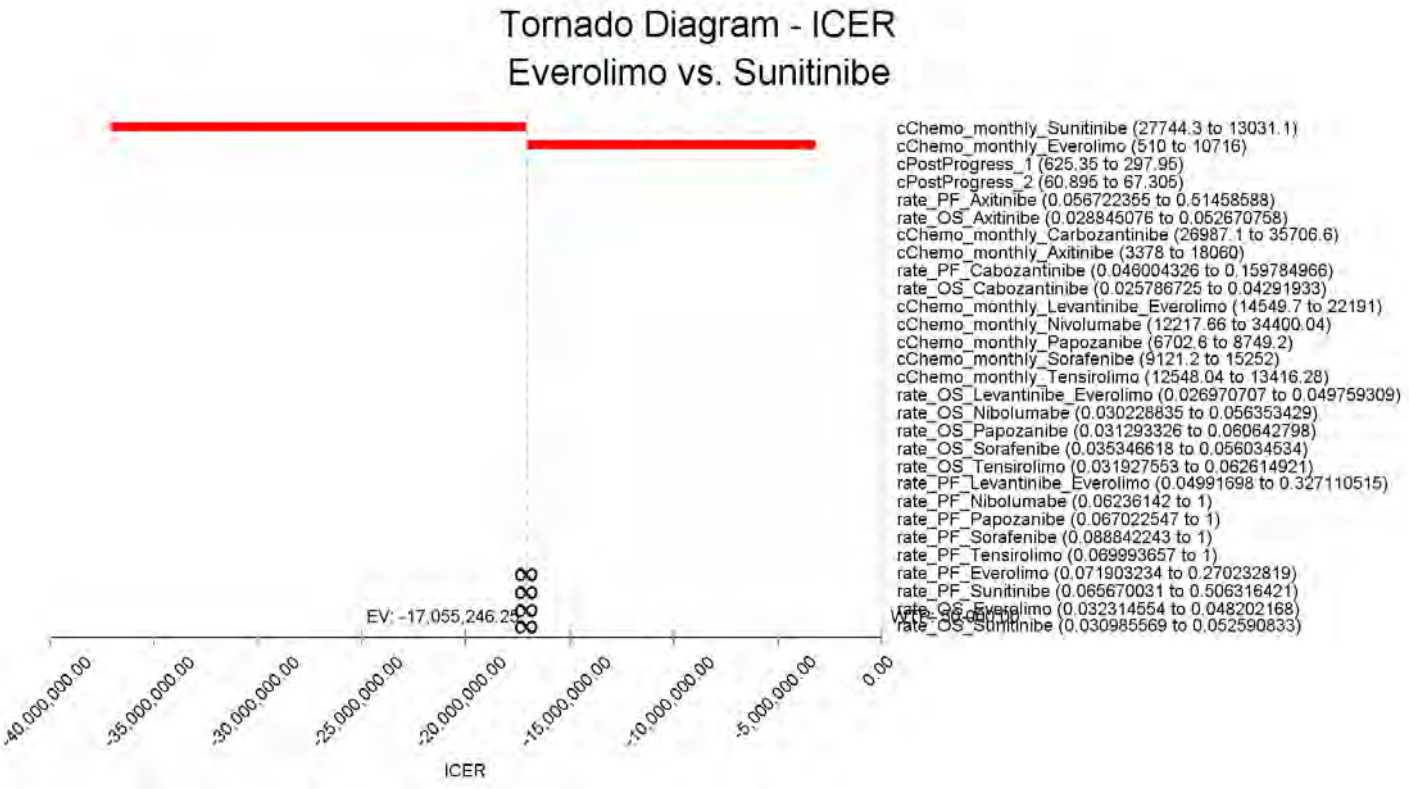


Figura 110. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – everolimo *versus* tensirolimo.

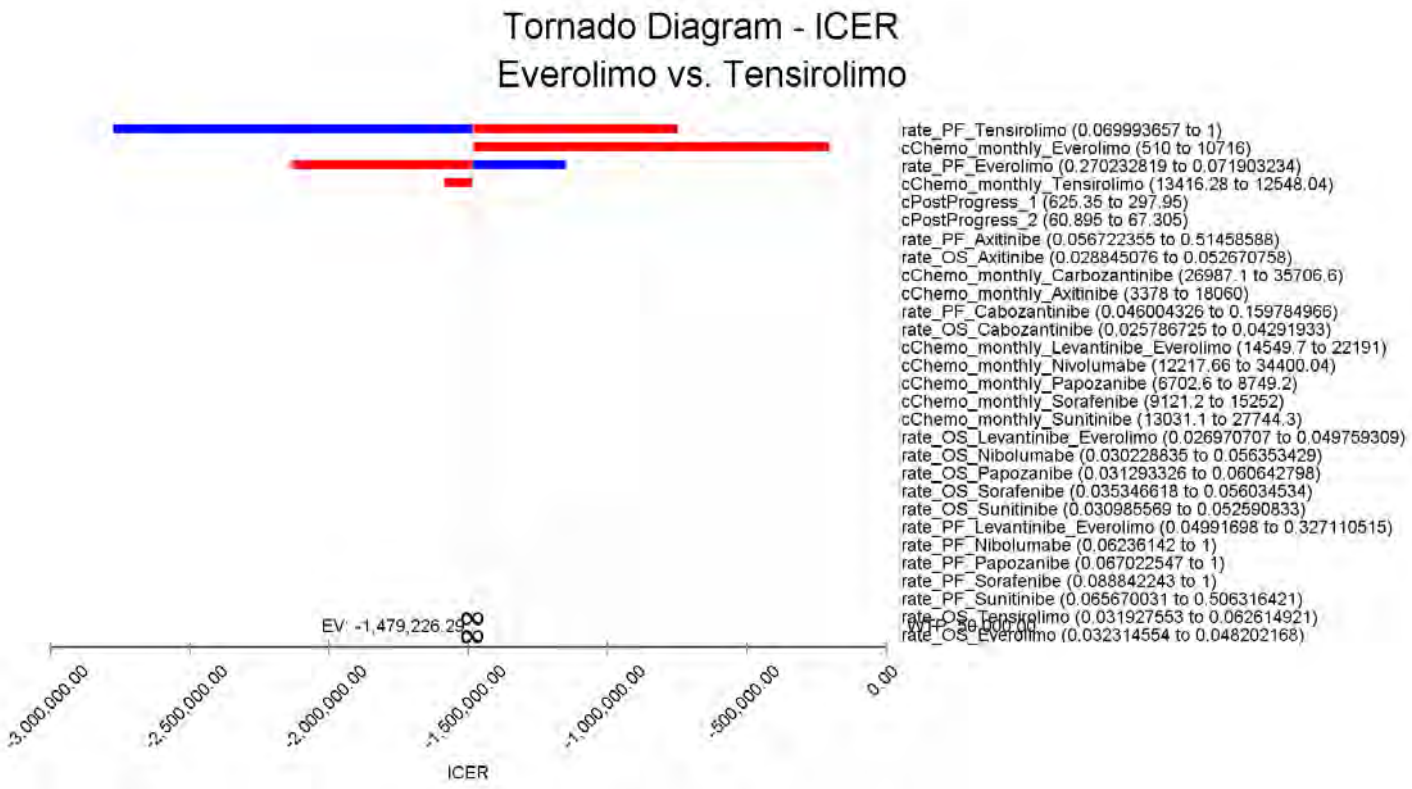


Figura 111. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – lenvatinibe associado a everolimo *versus* nivolumabe.

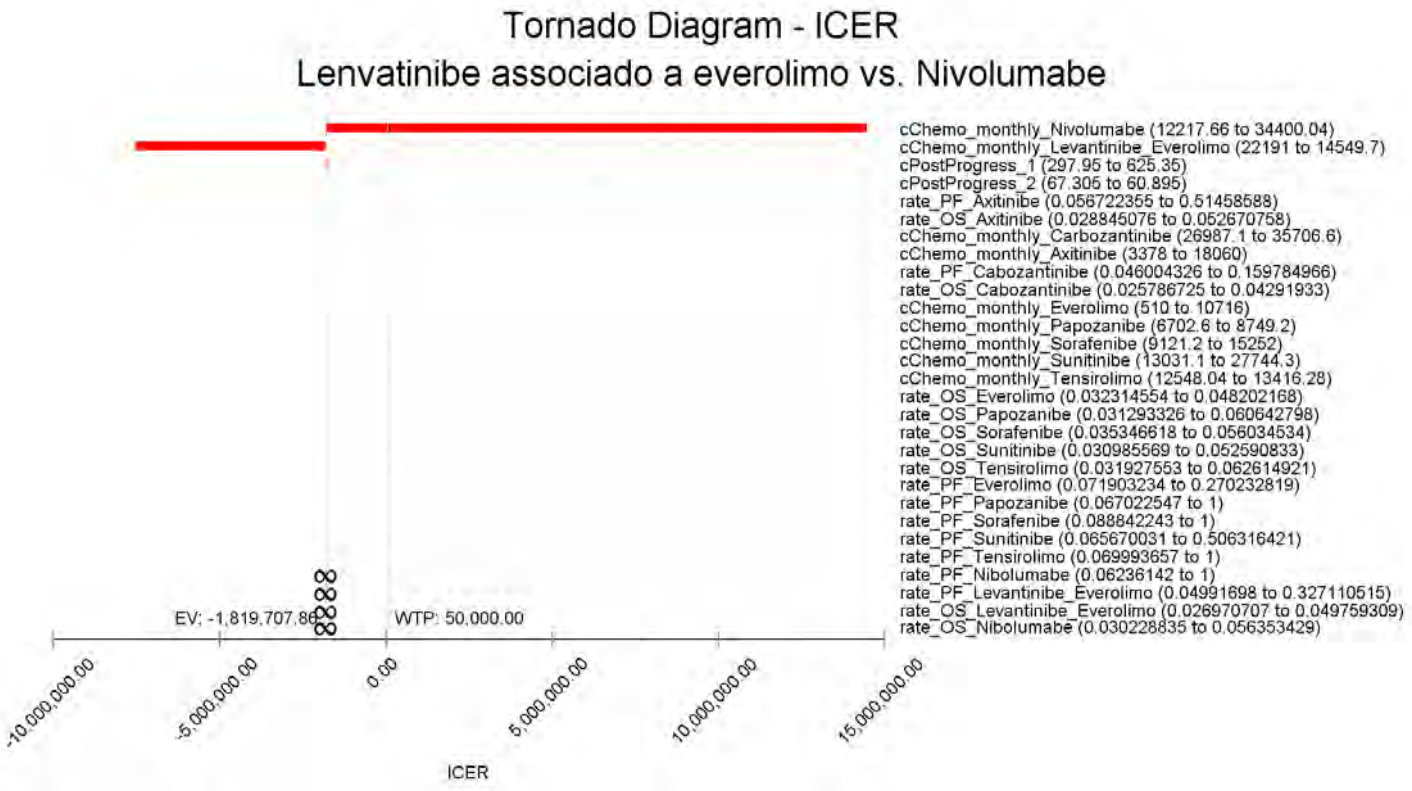


Figura 112. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – lenvatinibe associado a everolimo *versus* pazopanibe.

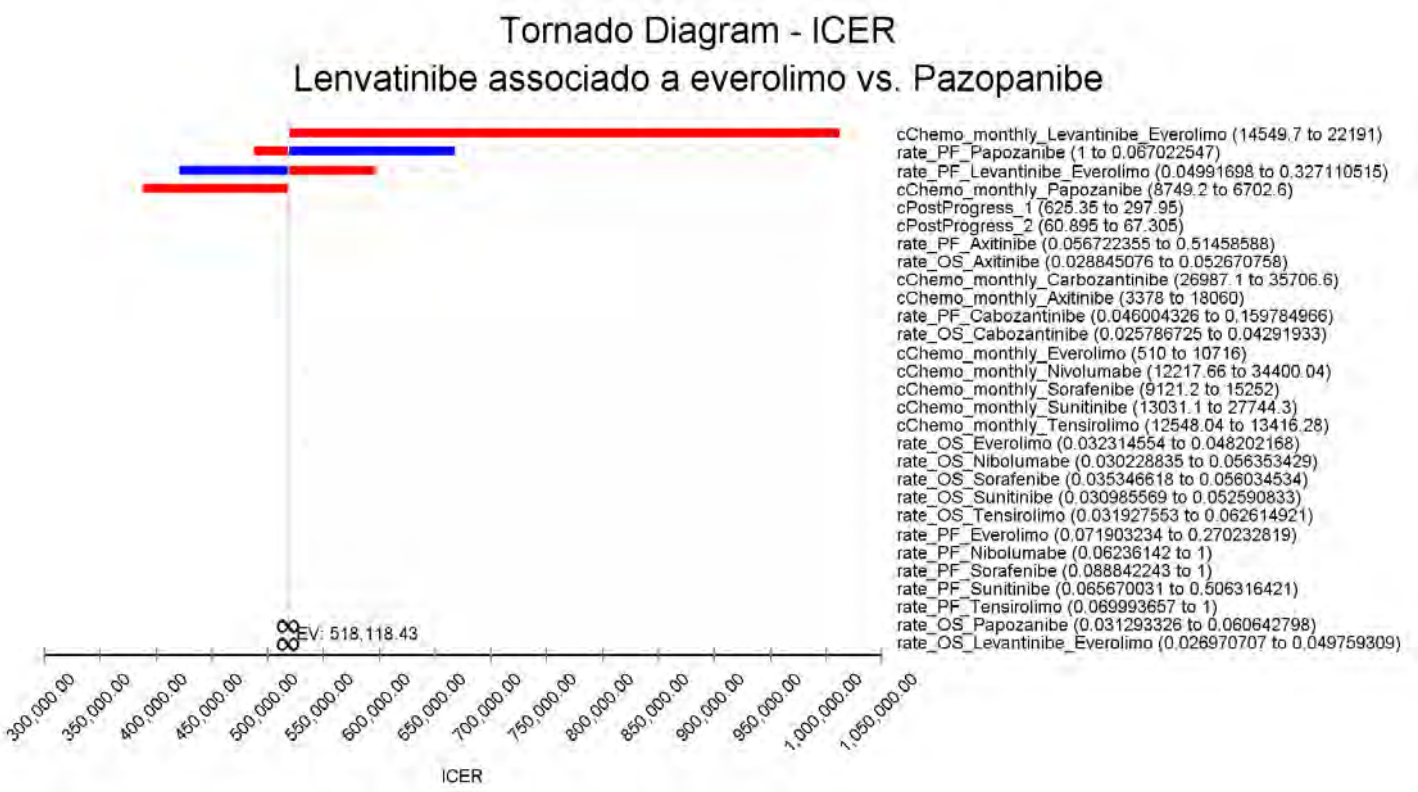


Figura 113. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – lenvatinibe associado a everolimo *versus* sorafenibe.

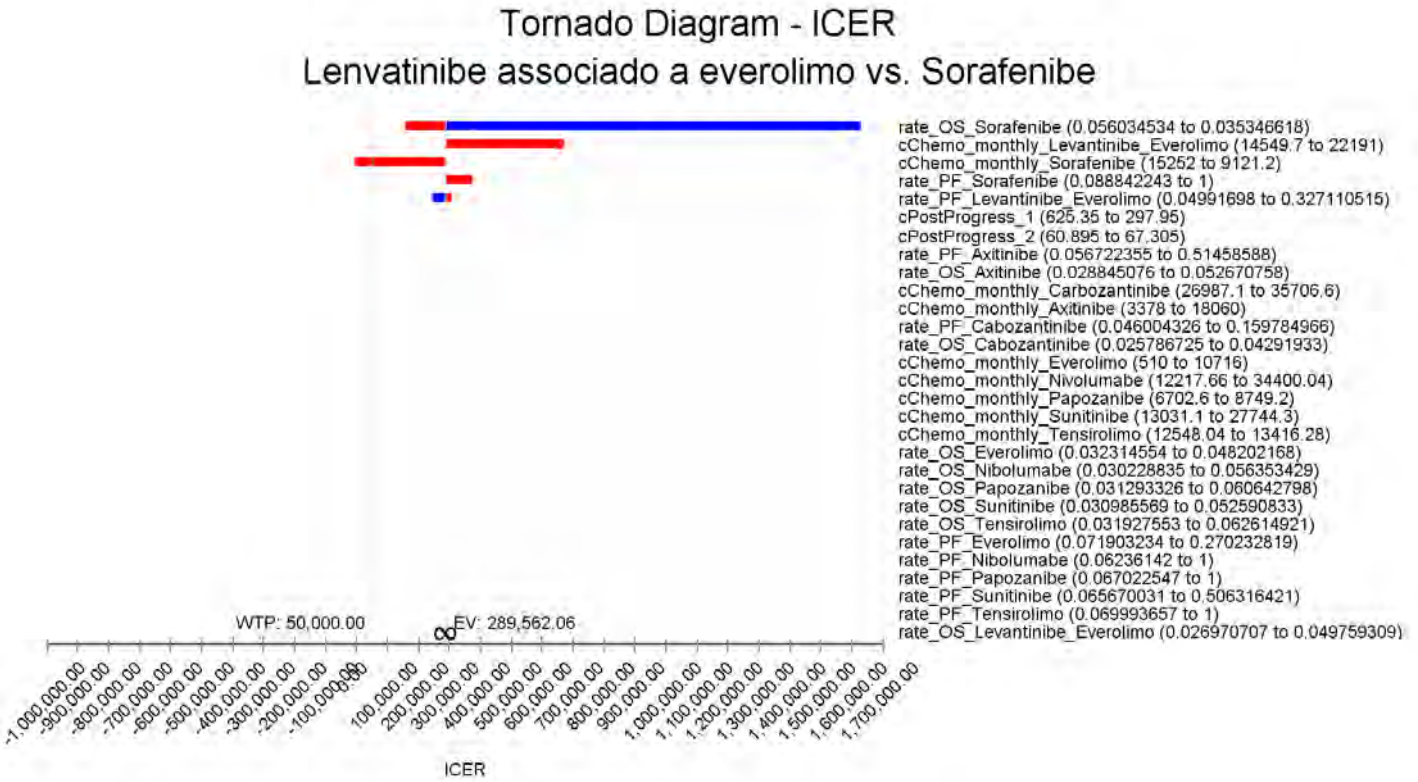


Figura 114. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – lenvatinibe associado a everolimo *versus* pazopanibe.

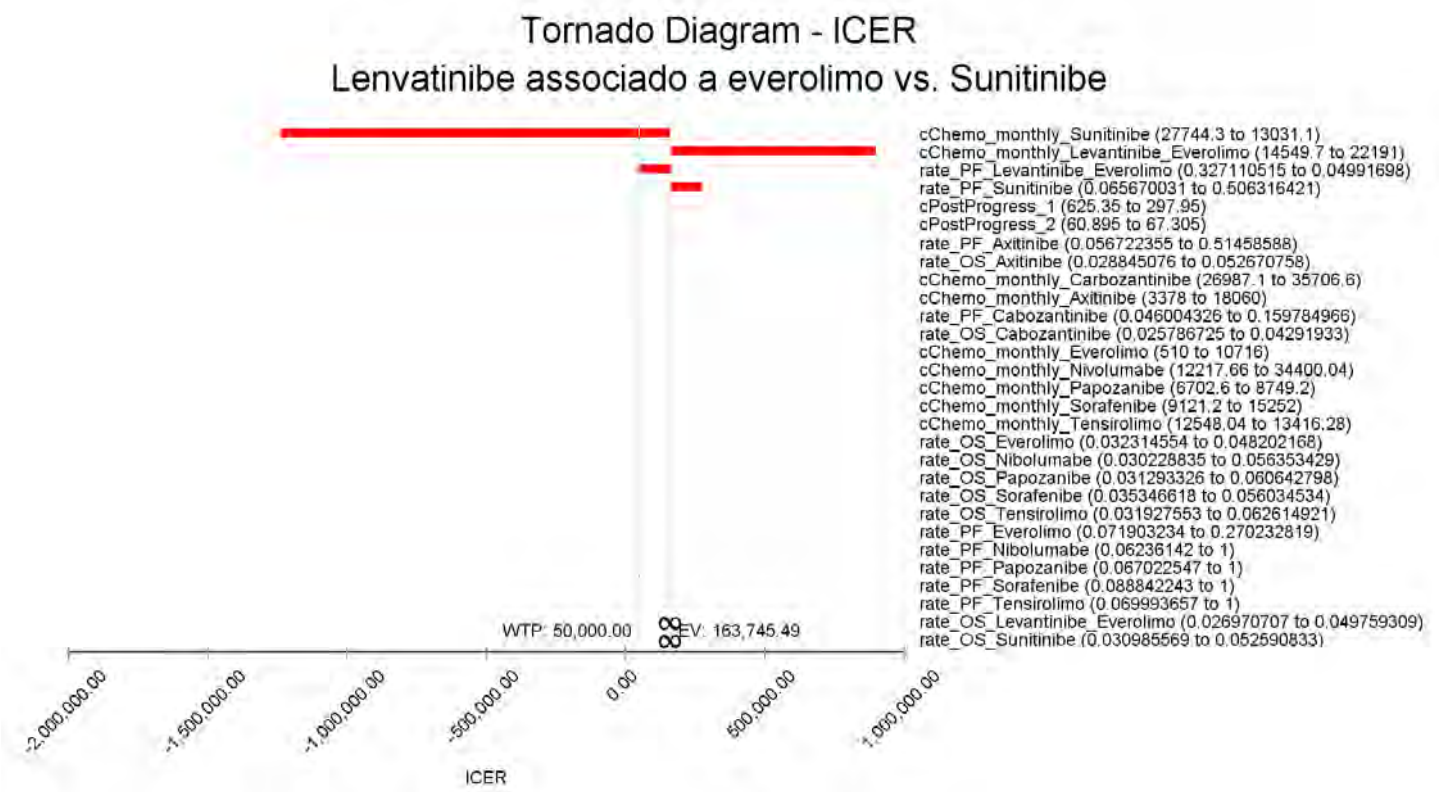


Figura 115. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – lenvatinibe associado a everolimo *versus* tensirolimo.

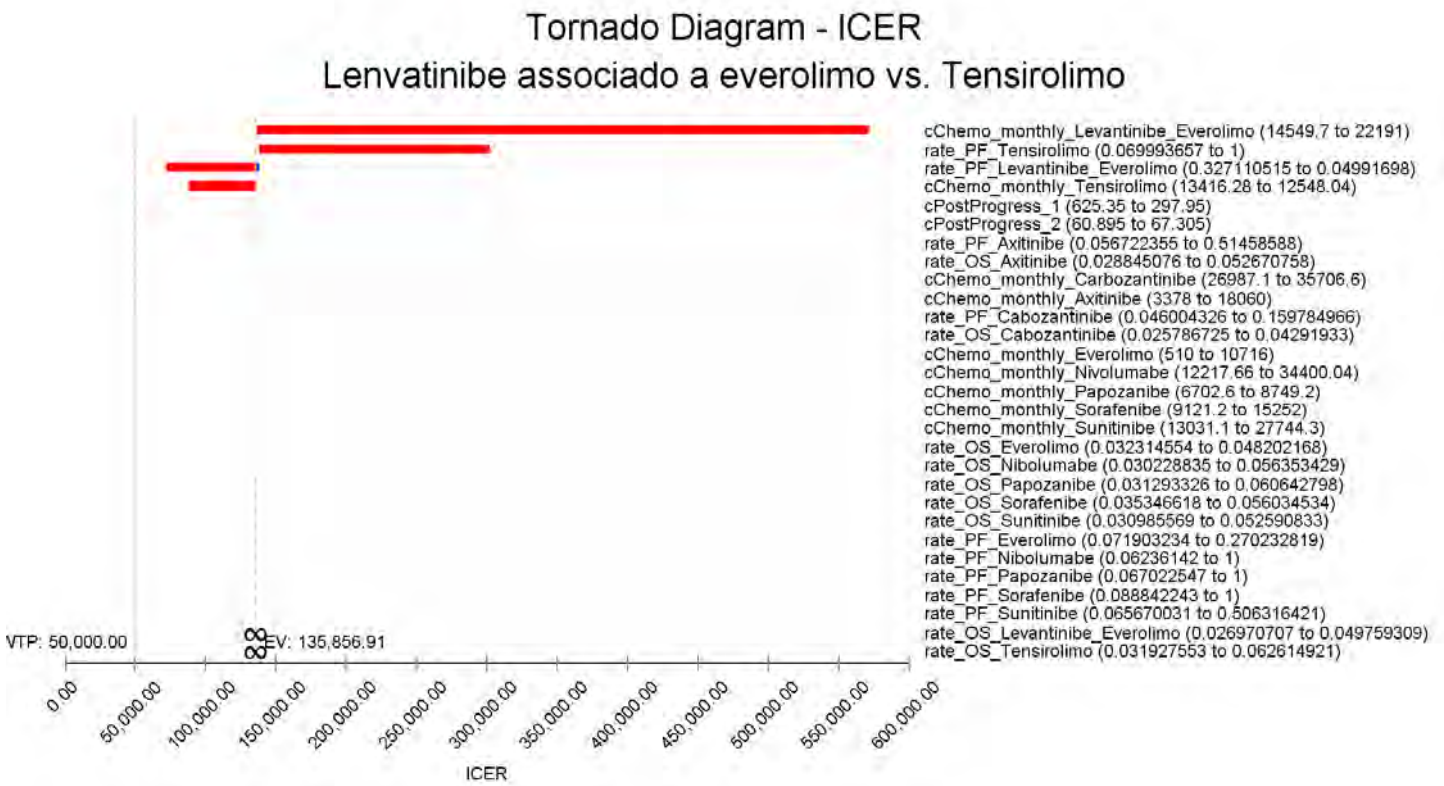


Figura 116. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – nivolumabe *versus* pazopanibe.

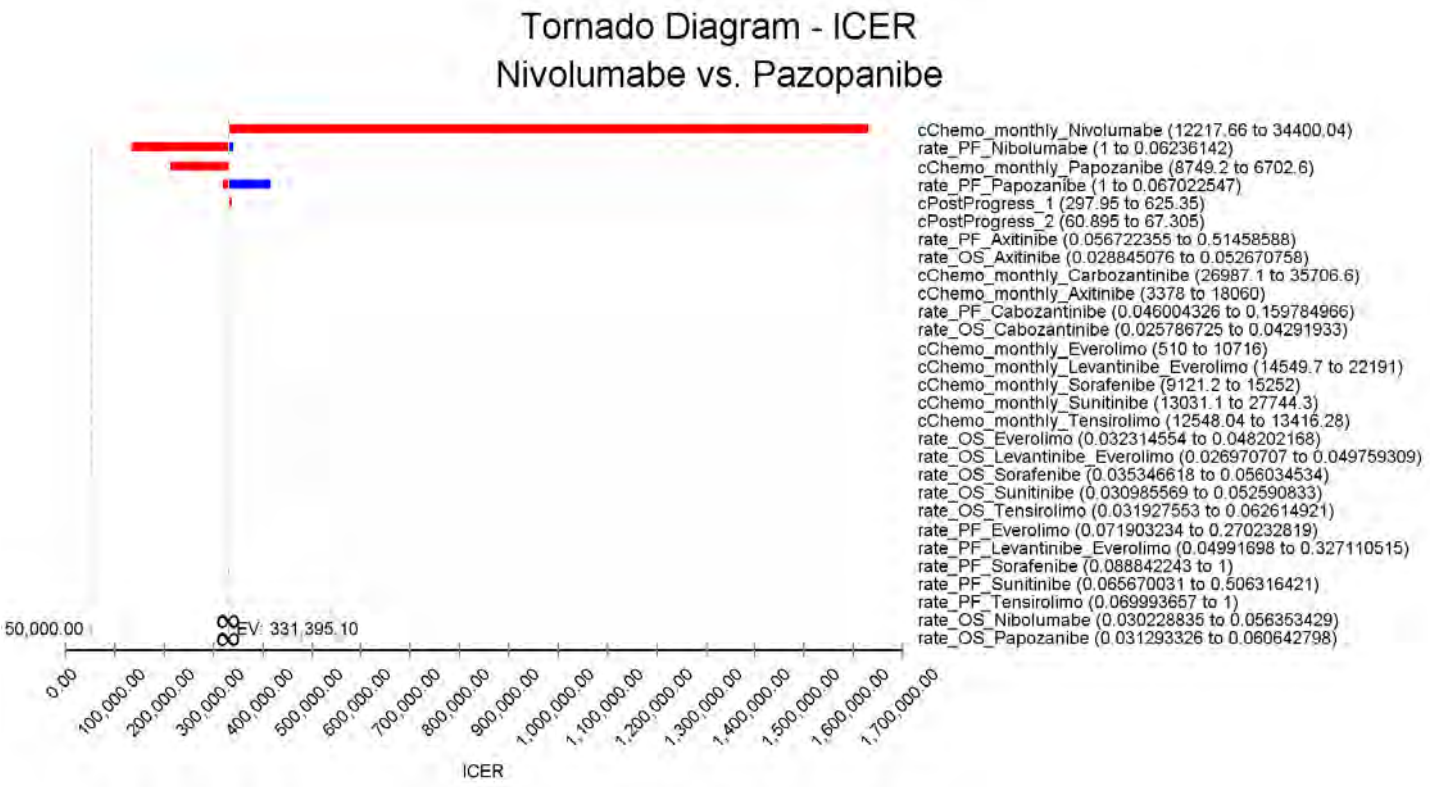


Figura 117. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – nivolumabe *versus* sorafenibe.

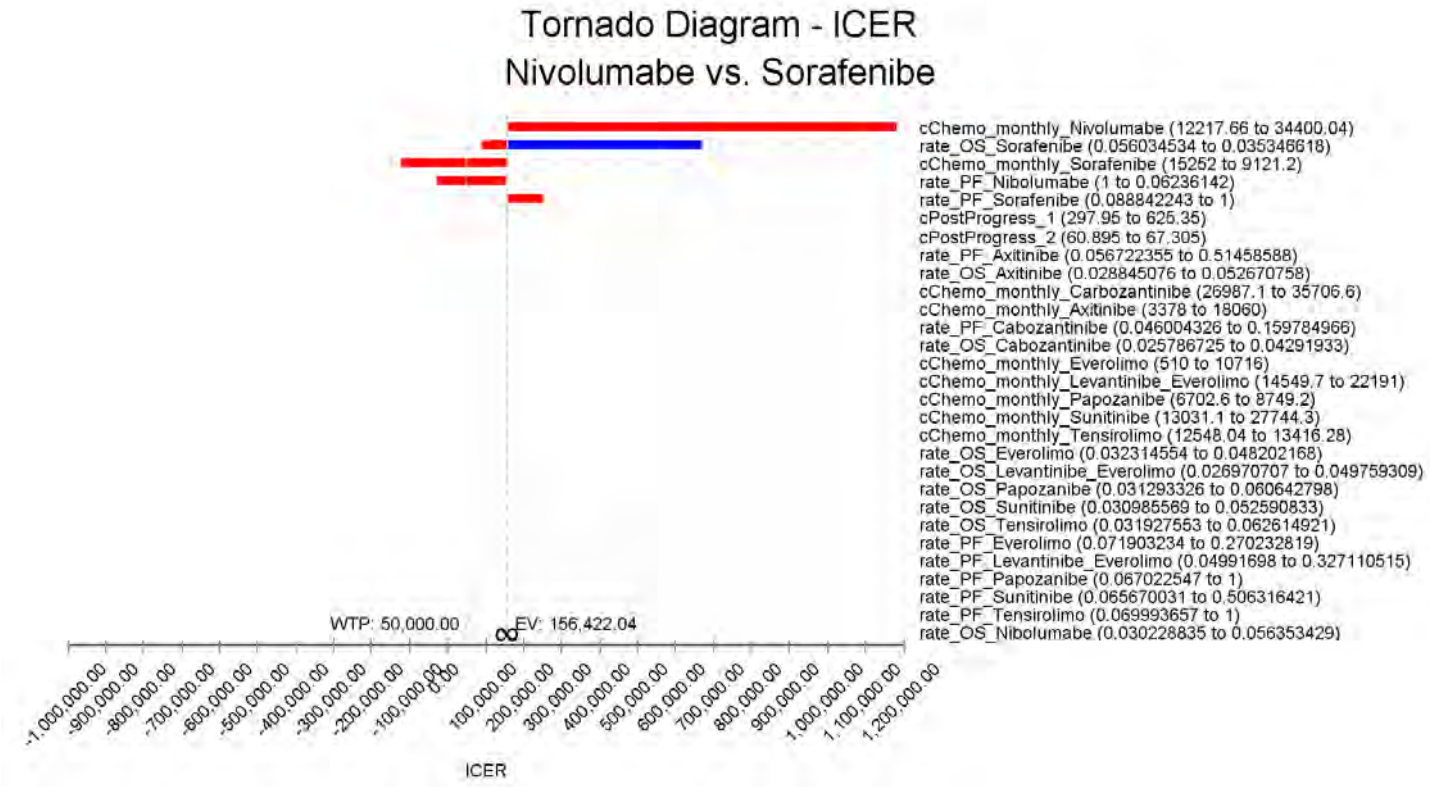


Figura 118. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – nivolumabe *versus* sunitinibe.

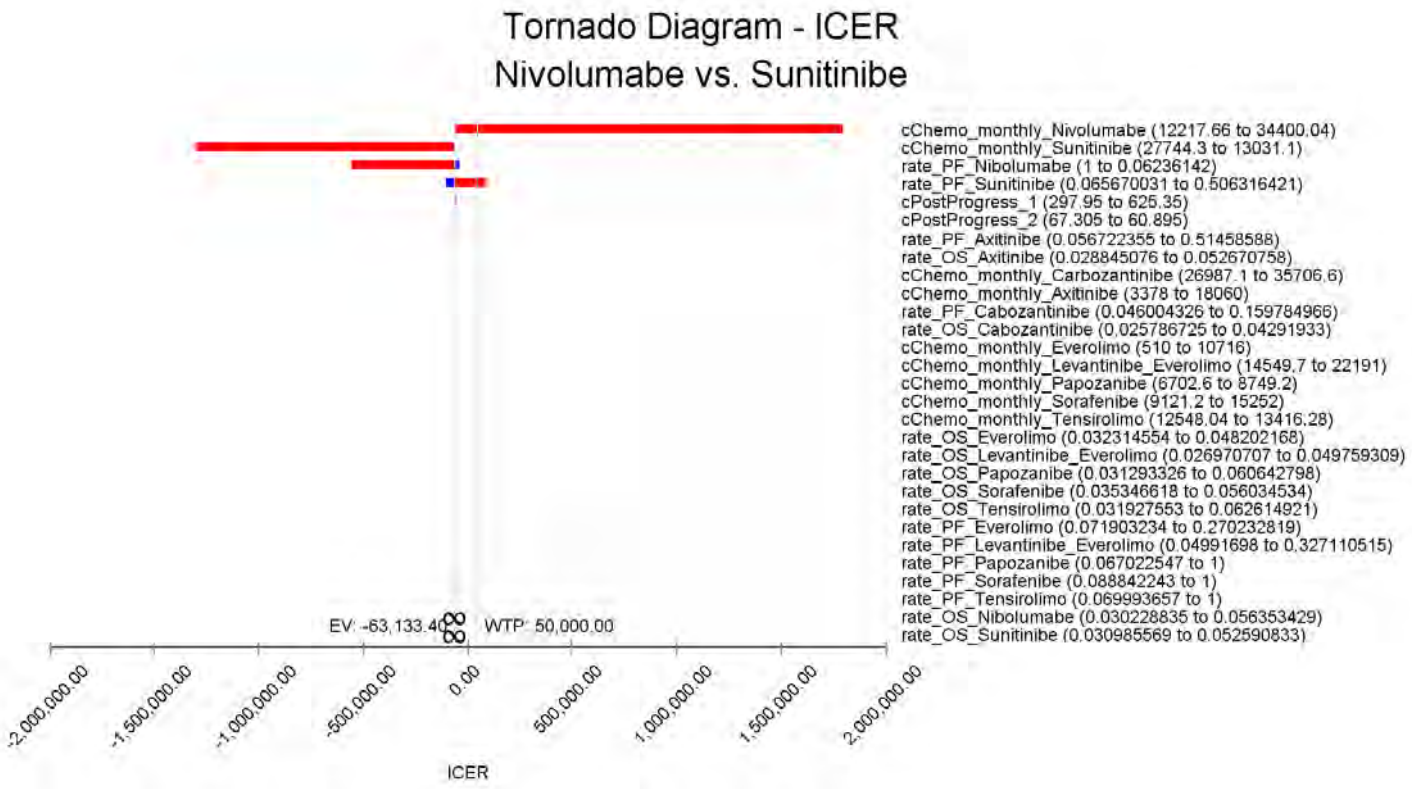


Figura 119. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – nivolumabe *versus* tensirolimo.

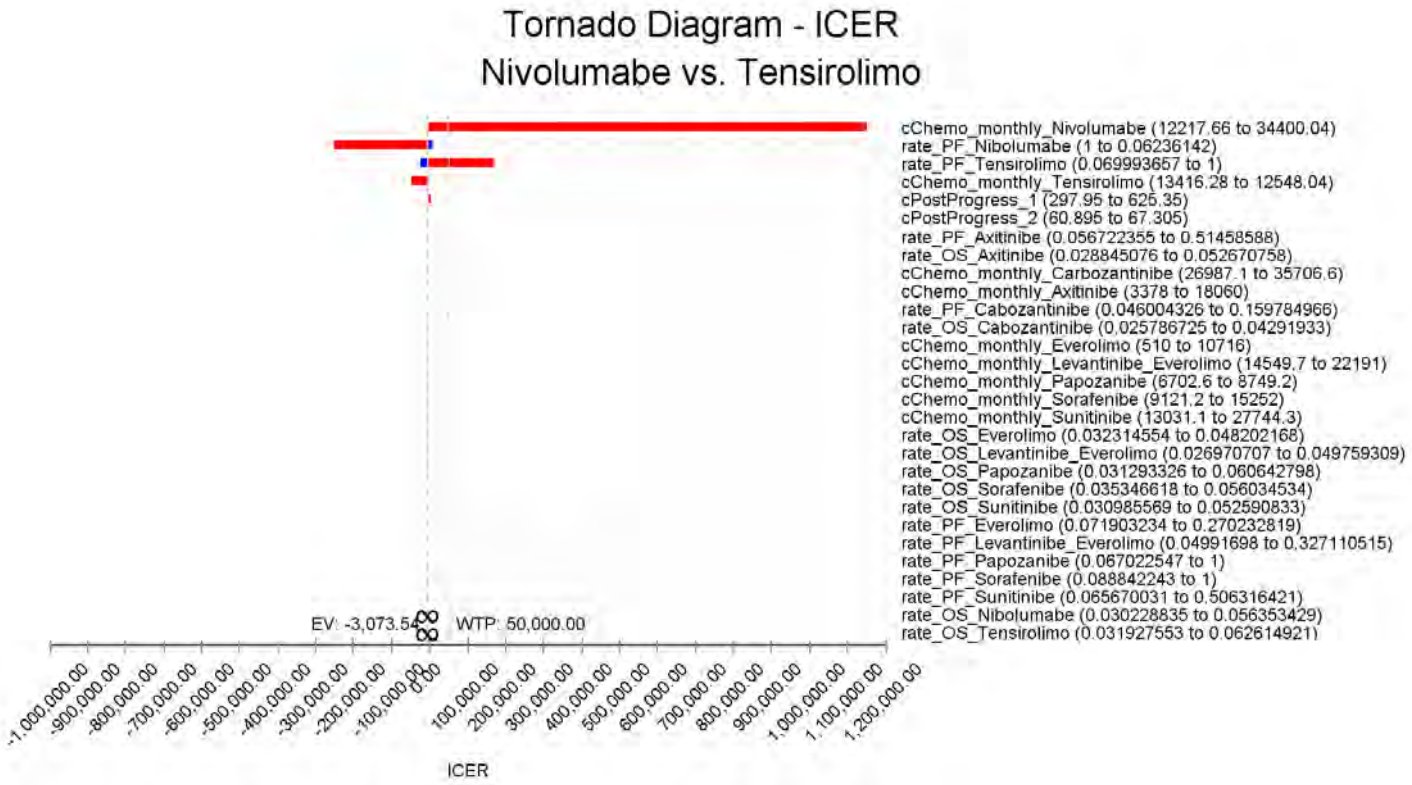


Figura 120. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – pazopanibe *versus* sorafenibe.

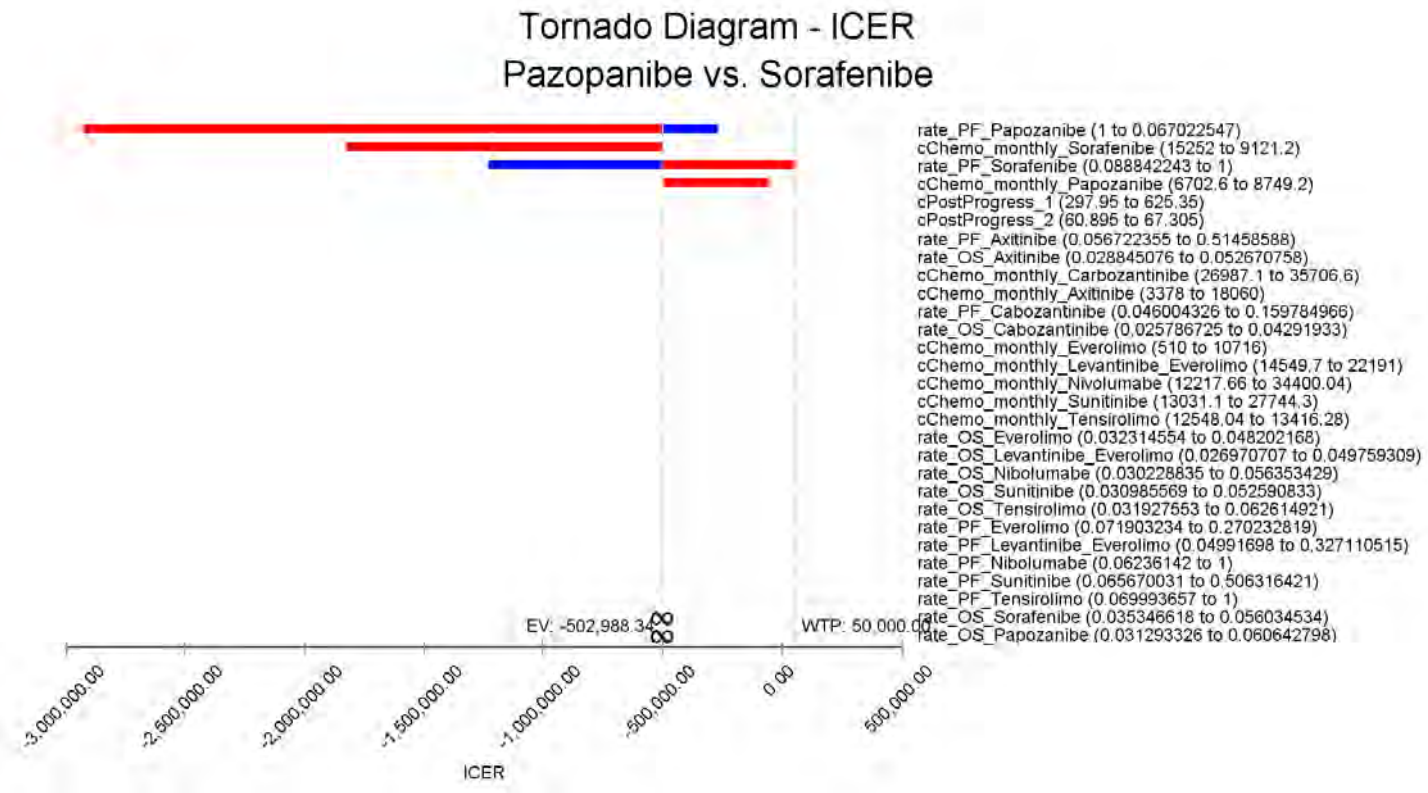


Figura 121. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – pazopanibe *versus* sunitinibe.

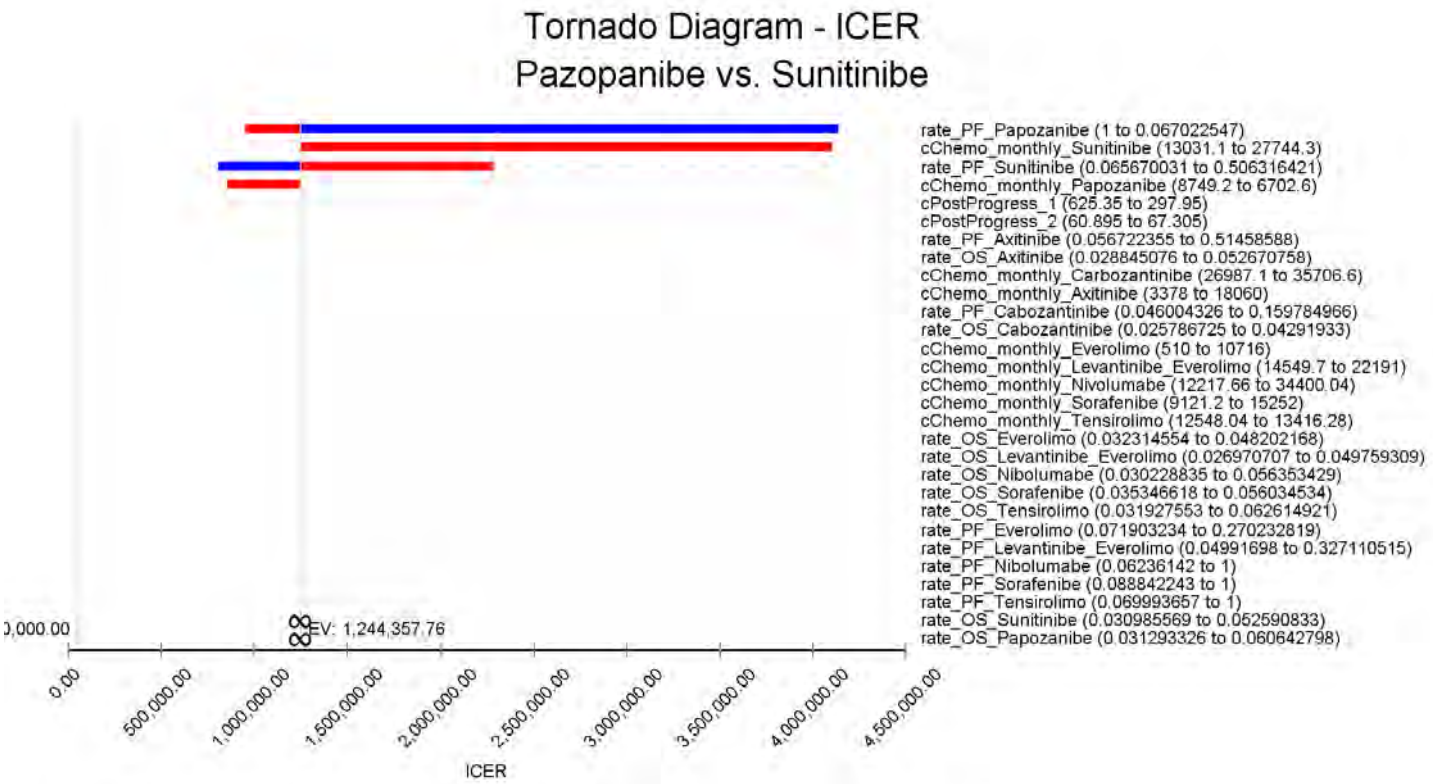


Figura 122. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – pazopanibe *versus* tensirolimo.

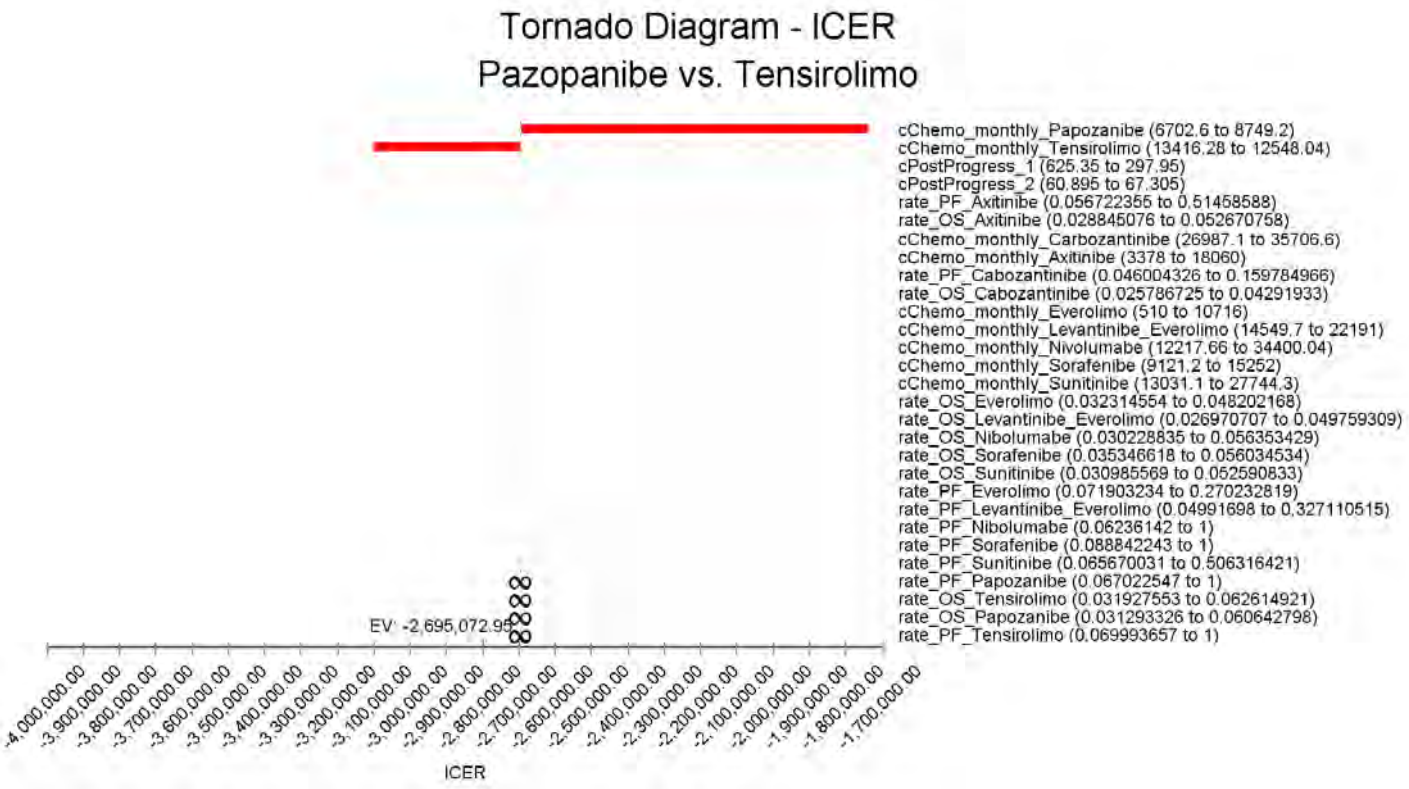


Figura 123. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – sorafenibe *versus* sunitinibe.

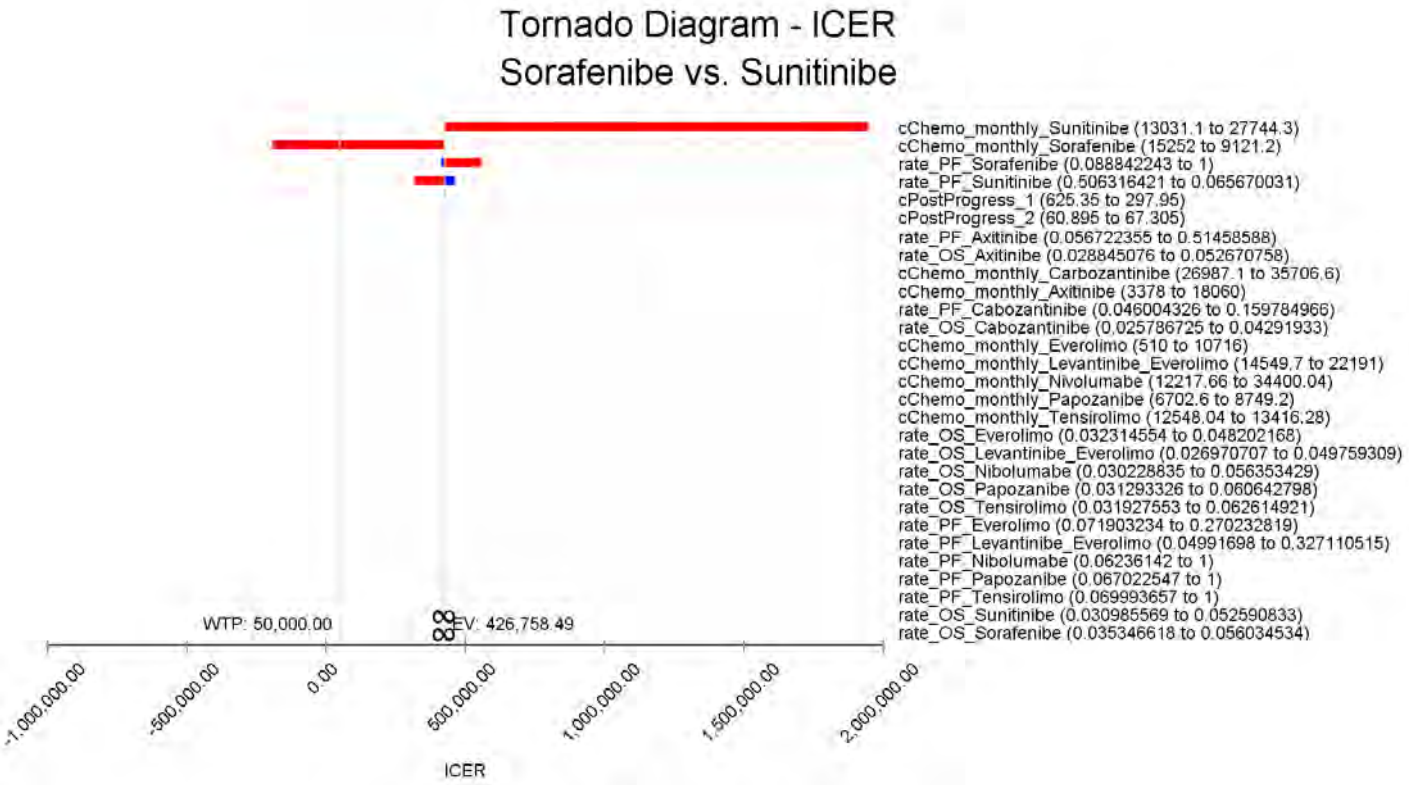


Figura 124. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – sorafenibe *versus* tensirolimo.

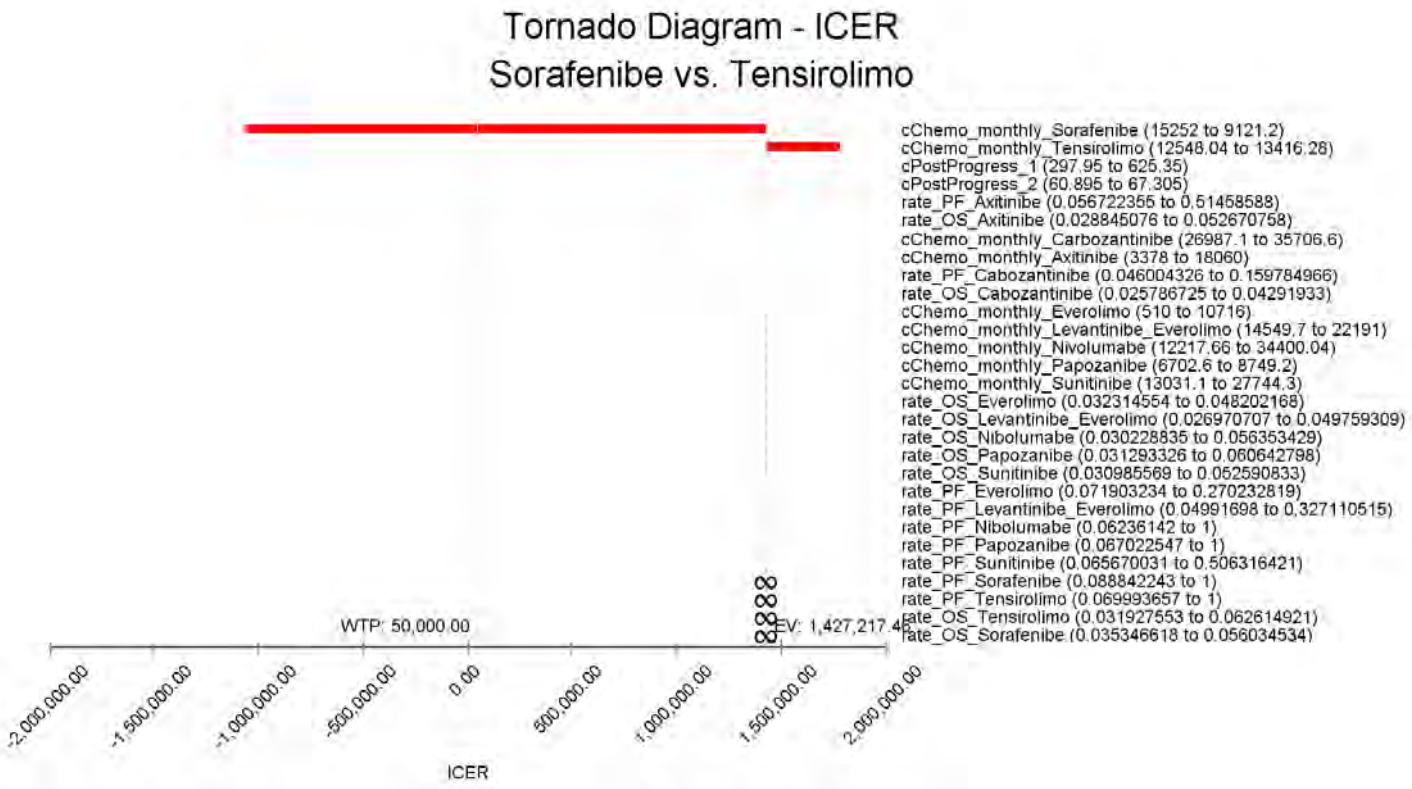
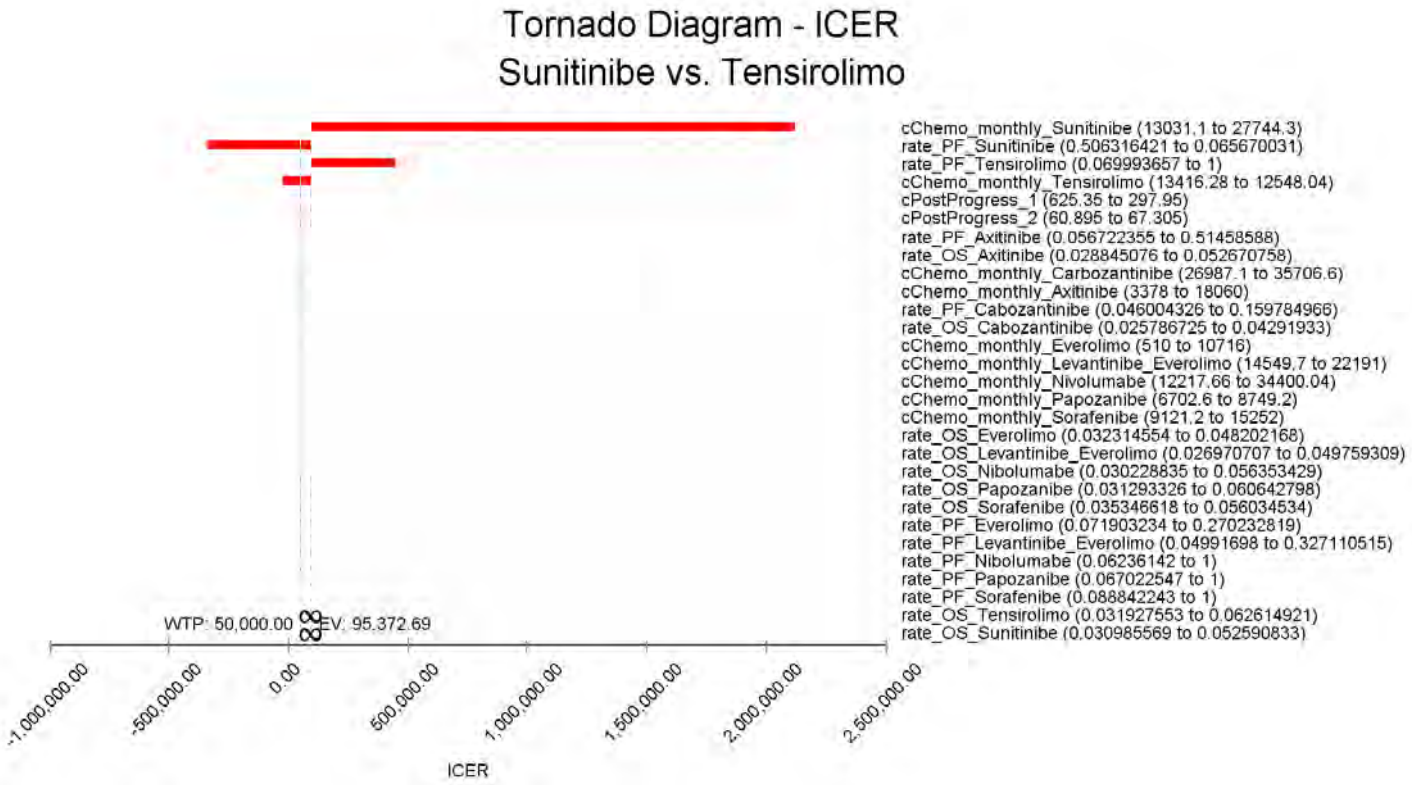
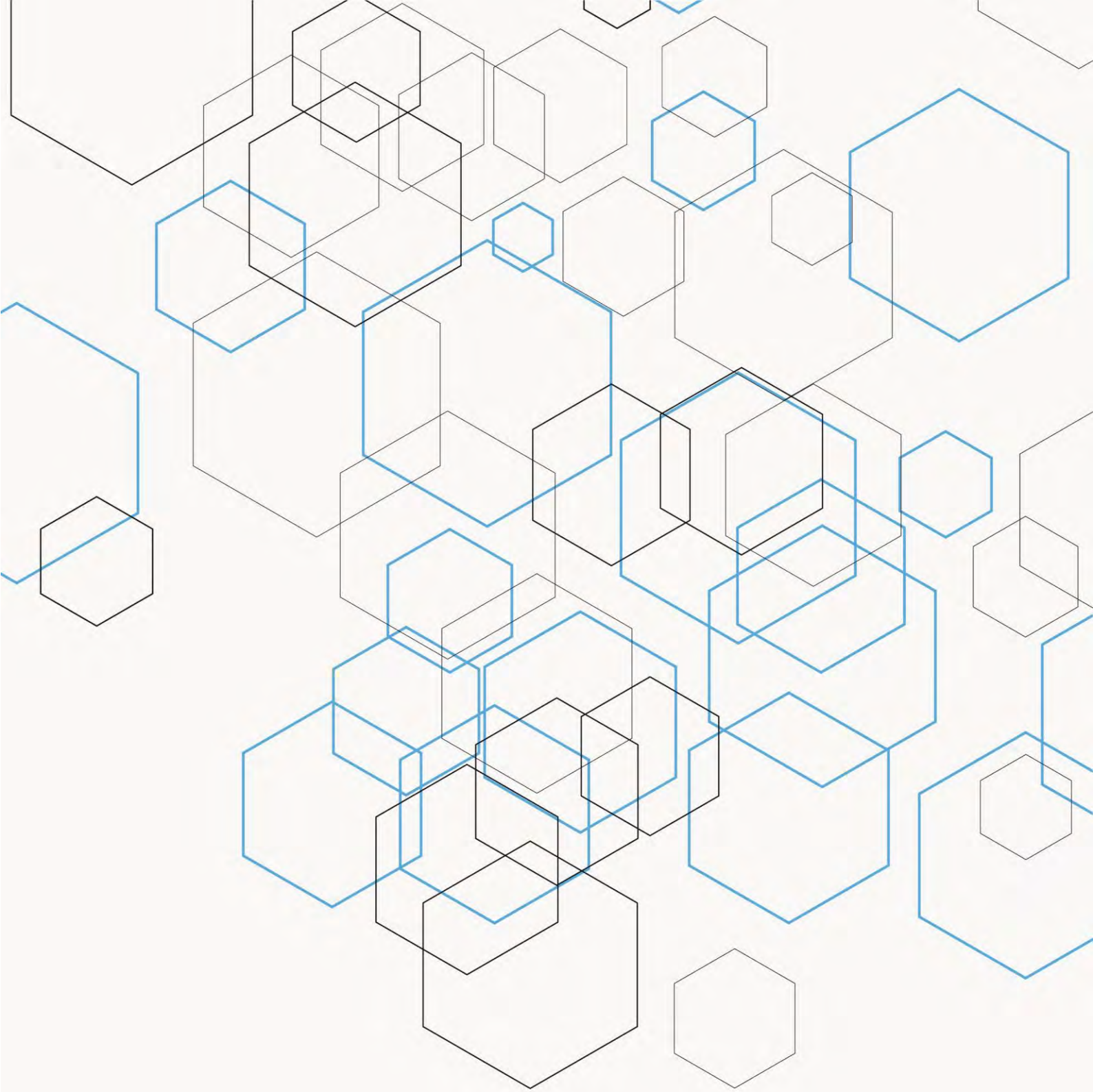



Figura 125. Diagrama de tornado, anos de vida ajustado pela qualidade – sunitinibe *versus* tensirolimo.