НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 2015

СОЦІАЛЬНА ФАРМАЦІЯ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

SOCIAL PHARMACY IN HEALTH CARE

2026 — Том 12, № 2

Харків
НФаУ



Соціальна фармація в охороні здоров'я

Соціальна медицина і фармація:
історія, сучасність та перспективи розвитку

УДК 616.61-006.6-085:615.2:614.2 https://doi.org/10.24959/sphhcj.26.387

А. В. Волкова, О. В. Кайота

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків
E-mail: akayota@gmail.com

ОГЛЯД КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ НИРКОВО-КЛІТИННОЇ КАРЦИНОМИ: ДОКАЗОВА БАЗА ДЛЯ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В УКРАЇНІ

Нирково-клітинна карцинома (НКК) залишається однією з найпоширеніших злоякісних пухлин нирки, за якої навіть після радикальної нефректомії у пацієнтів із проміжно високим та високим ризиком зберігається суттєва ймовірність рецидиву. Відповідно, пошук ефективних ад'ювантних видів терапії є клінічно та фармакоекономічно важливим завданням, особливо в контексті оцінки медичних технологій та формування рішень щодо державного фінансування.

Мета – проведення аналітичного огляду рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та високоякісних оглядів, що оцінюють ад'ювантні системні методи лікування НКК, з метою подальшої оцінки медичних технологій.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалами дослідження стали публікації, відібрані після скринінгу за критеріями відповідності популяції, дизайну, інтервенції та клінічних результатів. До якісного синтезу було залучено 40 досліджень. Первинною кінцевою точкою клінічної ефективності в більшості праць була безрецидивна виживаність (БРВ) за медіаною спостереження від 24 до 76 місяців у різних дослідженнях. Оцінювання клінічної ефективності проводили за показником відносного ризику (ВР – hazard ratio, HR) та частотою небажаних явищ 3–4 ступенів. У дослідженні використано стандартизований збір даних, контент-аналіз, наративний синтез результатів та узагальнення.

Результати та їхнє обговорення. Установлено, що пембролізумаб забезпечує найбільшу користь у зниженні ризику рецидиву (ВР для БРВ складає 0,63–0,72) і асоціюється зі сприятливими сигналами загальної виживаності (ЗВ) (ВР 0,52–0,62). Сунітиніб продемонстрував ВР 0,76–0,94 для БРВ; інші втручання загалом мали ВР близько або вище 0,85. Імуноонкологічні препарати мали нижчу частоту токсичності 3–4 ступенів (≈9–32 %) порівняно з інгібіторами тирозинкінази/mTOR (≈23–72 %). Статистично значущий вплив на ЗВ виявлено лише для пембролізумабу (ВР 0,52–0,62; $p < 0,05$ у трьох періодах спостереження). Для сунітинібу, ніволумабу, атезолізумабу, еверолімусу та інших агентів статистично значущих відмінностей щодо ЗВ не зафіксовано.

Висновки. Результати аналітичного огляду свідчать, що пембролізумаб та сунітиніб є послідовними кандидатами для ад'ювантної терапії НКК, тоді як користь таргетних препаратів більш селективна для підгруп високого ризику. Відповідно до мети роботи отримані результати можуть бути використані як доказова база для подальшої оцінки медичних технологій та формування рекомендацій щодо державного фінансування лікарських засобів (ЛЗ) для ад'ювантного лікування НКК.

Ключові слова: *ад'ювантна терапія; безпека; клінічна ефективність; нирково-клітинна карцинома; аналітичний огляд.*

© Колектив авторів, 2026. Ця робота ліцензується відповідно до CC BY license.
© The Authors, 2026. This is an open access article under the CC BY license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0)

A. V. Volkova, O. V. Kaiota
National University of Pharmacy of Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv
E-mail: akayota@gmail.com

A REVIEW OF THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF THE ADJUVANT THERAPY IN RENAL CELL CARCINOMA: THE EVIDENCE BASE FOR THE HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN UKRAINE

Renal cell carcinoma (RCC) remains one of the most common malignant kidney tumors, in which even after radical nephrectomy, patients with intermediate-high and high risk have a significant probability of recurrence. Accordingly, the search for effective adjuvant treatment modalities is a clinically and pharmacoeconomically important task, especially in the context of the health technology assessment and decision-making on public funding.

Aim. To conduct an analytical review of randomized controlled trials and high-quality reviews evaluating adjuvant systemic treatment modalities for RCC for the purpose of the subsequent health technology assessment.

Materials and methods. The study materials were publications selected after screening according to eligibility criteria related to the population, design, intervention, and clinical outcomes. Forty (40) studies were included in the qualitative synthesis. The primary endpoint of the clinical efficacy in most studies was recurrence-free survival (RFS) at a median follow-up of 24 to 76 months across different trials. The clinical efficacy assessment was based on published hazard ratios (HR) and the frequency of grade 3–4 adverse events.

The study used standardized data collection, the content analysis, the narrative synthesis of results, and generalization.

Results and discussion. Pembrolizumab was found to provide the greatest benefit in reducing the risk of recurrence (RFS HR 0.63–0.72) and was associated with favorable overall survival (OS) signals (HR 0.52–0.62). Sunitinib demonstrated RFS HRs of 0.76–0.94; other interventions generally had HRs close to or above 0.85. Immuno-oncology agents had a lower frequency of grade 3–4 toxicity (≈9%–32%) compared to tyrosine kinase inhibitors/mTOR inhibitors (≈23%–72%). A statistically significant effect on OS was identified only for pembrolizumab (HR 0.52–0.62; $p < 0.05$ at three follow-up time points). For sunitinib, nivolumab, atezolizumab, everolimus, and other agents, no statistically significant differences in OS were observed.

Conclusions. The results of the analytical review indicate that pembrolizumab and sunitinib are consistent candidates for the adjuvant therapy of RCC, while the benefit of targeted agents appears to be more selective for high-risk subgroups. In accordance with the aim of the study, the results obtained can be used as an evidence base for further health technology assessment and developing recommendations on public funding of medicines for the adjuvant treatment of RCC.

Keywords: adjuvant therapy; safety; clinical efficacy; renal cell carcinoma; analytical review.

Вступ. Ад'ювантне лікування нирково-клітинної карциноми (НКК) було оцінено в численних дослідженнях, оскільки навіть після радикальної нефректомії у пацієнтів із проміжним та високим ризиком зберігається суттєва аймовірність рецидиву, зумовлена мікрометастатичним захворюванням. Це добре ілюструють дані плацебо-контрольованих випробувань: так, у дослідженні KEYNOTE-564 у групі плацебо рецидив виник у 42 % пацієнтів, що підкреслює клінічну значущість пошуку ефективної післяопераційної стратегії [1].

Важливість вивчення ад'ювантної терапії визначається не лише частотою рецидивів, а й «ціною» прогресування: повернення хвороби часто означає перехід у метастатичну стадію та потребу в тривалому системному лікуванні, яке погіршує якість життя пацієнта і підвищує державні витрати на медичну допомогу, що поряд з інвалідизацією або смертю призводить до значного навантаження на систему охорони здоров'я країни. Тому головною метою ад'ювантного підходу є зниження ризику рецидиву (поліпшення безрецидивної виживаності, БРВ) і, що найважливіше, підвищення загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів без надмірного лікувального навантаження на пацієнтів, які раніше лікувались лише хірургічним шляхом (нефректомія або резекція нирки). Саме баланс «користь/ризики» став центральною темою сучасних рекомендацій, які наголошують на необхідності індивідуалізованого вибору та обговорення з пацієнтом [2].

Масштаб досліджень ад'ювантної терапії НКК у світі є дуже значним і охоплює декілька етапів відповідно до еволюції системної терапії раку нирки. В еру таргетних препаратів (VEGFR-ІТК) проводилися великі рандомізовані дослідження з широким діапазоном результатів: S-TRAC, ASSURE, PROTECT та інші [3–5]. Результати цих досліджень дуже різнилися, що підштовхнуло наукову спільноту

до переосмислення біології рецидивів та кращої стратифікації ризику, а також до вивчення імуноонкологічних підходів ад'ювантної терапії.

Імунотерапія стала наступним глобальним етапом із десятками міжнародних програм, де паралельно тестувалися різні інгібітори контрольних точок та їхні комбінації. На тлі цих даних міжнародні клінічні настанови поступово закріпили ад'ювантну імунотерапію як одну з опцій для пацієнтів із високим ризиком рецидиву після операції [2].

Водночас загальна картина доказів є неоднорідною: низка великих випробувань імунотерапії в ад'ювантному/періопераційному режимі не підтвердила очікуваного ефекту. Зокрема, дослідження IMmotion 010 не продемонструвало поліпшення БРВ для атезолізумабу порівняно з плацебо, дослідження CheckMate 914 (ніволумаб + іпілімумаб) не досягло первинної кінцевої точки БРВ, а періопераційний підхід у дослідженні PROSPER (неоад'ювантний + ад'ювантний режим ніволумабу) не покращив показники безрецидивної виживаності порівняно зі спостереженням. Такі відмінності між дослідженнями можуть відображати гетерогенність популяцій (ризикові групи, гістологічні підтипи), різні дизайни та тривалість лікування, варіації у визначенні кінцевих точок і, ймовірно, відсутність валідованих біомаркерів, які б дозволили точніше відбирати пацієнтів, що отримають найбільшу користь від ад'ювантної терапії [6-8, 18-20].

У світі триває активний пошук оптимальних комбінацій та видів фармакотерапії, досліджуються підходи з використанням інших інгібіторів контрольних точок, комбінацій імунотерапії та нових таргетних агентів (зокрема інгібіторів HIF-2α), а також періопераційні режими, які покликані впливати на мікрометастатичний процес ще до операції. Усе це формує підґрунтя для актуального аналітичного огляду наявних досліджень. На відміну від попередніх оглядів, спрямованих переважно на клінічну інтерпретацію результатів окремих досліджень, робота має на меті узагальнити як успішні, так і неуспішні спроби ад'ювантного лікування з позицій оцінки медичних технологій (ОМТ), що є основою для ухвалення рішень щодо державного фінансування фармакотерапії в Україні. Фармацевтичний аспект цієї проблеми є надзвичайно актуальним: вибір між ад'ювантними видами терапії безпосередньо впливає на рішення щодо державного фінансування договорів керованого доступу та доступність терапії для пацієнтів. Зокрема, наявність генеричних форм сунітинібу в Україні суттєво змінює економічні передумови для його застосування, тоді як можлива поява біосимілярів пембролізумабу у найближчі 5–10 років може кардинально вплинути на фармакоекономічний ландшафт ад'ювантного лікування НКК. Саме тому систематизація доказової бази щодо клінічної ефективності та безпеки є необхідним першим кроком для проведення повноцінної ОМТ в українських умовах.

Мета дослідження – проведення аналітичного огляду рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та високоякісних оглядів, що оцінюють ад'ювантні системні методи лікування НКК, для узагальнення даних щодо БРВ, ЗВ та безпеки з метою подальшої ОМТ в Україні.

Матеріали та методи дослідження. Було проведено пошук у декількох наукових базах доказової медицини, основною з яких була «Semantic Scholar» (понад 126 млн публікацій), обрана завдяки широкому охопленню міждисциплінарних наукових публікацій, включно з матеріалами «PubMed», та наявності інструментів семантичного пошуку за релевантністю. Додатково було здійснено пошук у базі «PubMed» для верифікації повноти результатів, а також перевірено реєстр ClinicalTrials.gov для ідентифікації зареєстрованих РКД, результати яких могли бути опубліковані, але не потрапити до основної вибірки. Пошук проводився без обмеження за роком публікації. Пошукові запити формувались відповідно до структурованого підходу за елементами PICO (популяція – «renal cell carcinoma», «RCC», «kidney cancer», «intermediate risk», «high risk»; втручання – «adjuvant», «pembrolizumab», «sunitinib», «nivolumab», «atezolizumab», «axitinib», «sorafenib», «pazopanib», «everolimus»; компаратор – «placebo», «observation»; результати – «recurrence-free survival», «DFS», «overall survival», «OS»; дизайн – «randomized», «trial», «phase 3»). Додатково переглядали тематичні огляди та переліки літератури ключових РКД для виявлення пропущених джерел. За результатами пошуку було знайдено 71 джерело.

Результати пошуку було експортовано до таблиці скринінгу; дублікати було усунено автоматизованими фільтрами та ручною перевіркою. На першому етапі виключено 23 записи: 15 – як дублікати, 5 – як тематично нерелевантні (присвячені метастатичному або неоад'ювантному лікуванню), 3 – через невідповідність

типу публікації (коментарі, листи до редакції тощо).

На етапі проведення скринінгу було охоплено джерела, які відповідали основним критеріям, за якими можна охарактеризувати сучасне клінічне дослідження з якісним дизайном, спрямованим на вивчення ефективності та безпеки терапії онкологічних захворювань на ранніх (неметастатичних) стадіях НКК (табл. 1).

Відповідно було відібрано 48 публікацій та проаналізовано наявність критеріїв охоплення.

Після етапу первинного скринінгу було охоплено статті, що містили такі критерії: популяція – дорослі пацієнти з гістологічно підтвердженою НКК після радикальної або часткової нефректомії, неметастатична стадія НКК, резектабельна форма і стратифікація ризику; інтервенція – зазначені міжнародна непатентована назва ЛЗ для ад'ювантної терапії, клас, доза, тривалість, графік, контрольна група (плацебо, спостереження або інше активне лікування); дизайн – фаза випробування (III) та зазначений метод рандомізації, первинна кінцева точка; кінцеві точки – БРВ, ЗВ із зазначеними відносними ризиками (ВР) та 95 % довірчим інтервалом, та/або безпека (побічні явища 3–4 ступенів).

На етапі скринінгу було вилучено 3 записи за такими критеріями: неад'ювантне/паліативне лікування (n = 2) та не специфічно для НКК (n = 1). На етапі оцінки повних текстів було вилучено 5 публікацій за такими критеріями: недостатні дані щодо первинних кінцевих точок – БРВ/ЗВ (n = 2), малий розмір вибірки <20 (n = 1), перекриття популяцій/дублювання аналізів (n = 1), публікація без рецензування (n = 1). Тобто було отримано 40 публікацій, які якісно відповідали всім критеріям охоплення.

Загальний процес відбору публікацій для аналізу наведено на рис. 1.

Результати дослідження та їхнє обговорення. Подальший аналіз проведено на основі 40 джерел, які отримали найвищі оцінки

Таблиця 1

ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ СКРИНІНГУ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Критерій	Ключові питання скринінгу
Популяція НКК	Чи входять у це дослідження пацієнти із гістологічно підтвердженою НКК?
Стан первинного лікування	Чи входять у це дослідження пацієнтиів, які пройшли первинне лікування (нефректомію або органозберігальну операцію)?
Ад'ювантна системна терапія	Чи оцінює це дослідження ад'ювантні системні терапії (таргетна терапія, імунотерапія, хіміотерапія або гормональна терапія)?
Якість дизайну дослідження	Чи є це дослідження РКД або систематичним оглядом/метааналізом ад'ювантного лікування НКК?
Клінічні результати	Чи повідомляє це дослідження принаймні один клінічно значущий результат (БРВ, ЗВ, час до рецидиву або результати безпеки)?
Фокус на налаштування лікування	Чи зосереджено це дослідження на ад'ювантній терапії (а не на неоад'ювантній терапії або лікуванні метастатичного/прогресувального НКК)?
Розмір вибірки та дизайн	Чи є дослідження досить значущим та якісним за дизайном (не звіт про випадок, серія випадків або дослідження з менш ніж 20 пацієнтами)?
Дані, специфічні для НКК	Чи можна отримати результати, специфічні для НКК, з цього дослідження?
Безпека	Чи оцінюється безпека досліджуваної ад'ювантної терапії?

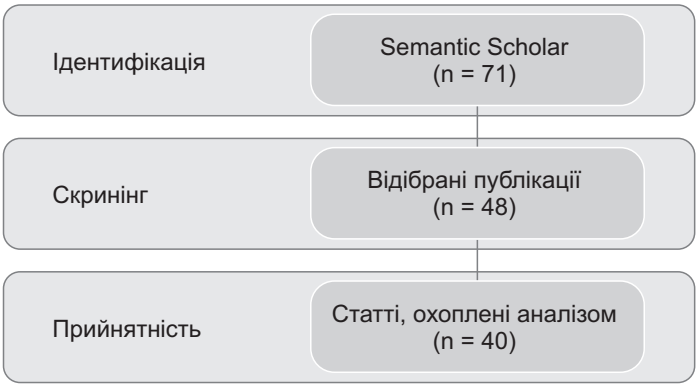


Рис. 1. Процес відбору публікацій для аналітичного огляду (PRISMA-діаграма)

скринінгу з повною відповідністю критеріям охоплення (табл. 2). Окремо проаналізовано кількість РКД за класами лікарських засобів (ЛЗ), що досліджувались в ад'ювантній терапії (табл. 3).

Інтервенції (втручання) в охоплених дослідженнях були представлені різними класами ЛЗ і за механізмами дії охоплювали як імуноонкологічні, так і таргетні підходи (рис. 2).

Щодо популяцій пацієнтів, переважна більшість досліджень була зосереджена на групах із високим або середньовисоким/дуже високим ризиком. Гістологічні характеристики пухлини також варіювали: у більшості досліджень прямо зазначалася світлоклітинна карцинома нирки, тоді як в окремих дослідженнях були несвітлоклітинні варіанти (папілярний, хромофобний або саркоматоїдний) [33].

Первинні кінцеві точки в охоплених працях найчастіше стосувалися показників БРВ. Так, у 31 дослідженні первинною кінцевою точкою була БРВ; з-поміж них у 4 випадках використовували засліплений незалежний центральний огляд, у 7 – оцінку дослідника, в 1 – незалежний комітет з огляду, тоді як у 19 дослідженнях метод оцінки не уточнювався. Окрім цього, 6 досліджень визначали ЗВ первинною кінцевою точкою. Також по одному дослідженню оцінювали як первинні кінцеві точки виживаність без прогресування (БПВ), частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) та час до рецидиву / прогресування (табл. 4).

Таблиця 2

ХАРАКТЕРИСТИКИ ОХОПЛЕНИХ РКД

Дослідження (джерело)	Інтервенція	Популяція пацієнтів	Первинна кінцева точка
KEYNOTE-564 (Choueiri et al. 2021, з оновленнями 2022, 2024; Park et al. 2025) [1, 9-12]	Пембролізумаб (інгібітор PD-1), 200 мг кожні 3 тижні, до 17 циклів	Проміжно високий, високий ризик або M1 NED, світлоклітинна НКК	БРВ (оцінка дослідника)
S-TRAC (Ravaud et al. 2016; Motzer et al. 2018; George et al. 2018; Escudier et al. 2017) [3, 13-15]	Сунітиніб (ІТК), 50 мг, 4 тижні прийому / 2 тижні перерви, 1 рік	Високий ризик, локорегіонарна НКК	БРВ
ASSURE / E2805 (Haas et al. 2016, 2017) [4, 16]	Сунітиніб або сорафеніб (ІТК) проти плацебо	Стадія Ib–4, високий ризик	БРВ
PROTECT (Motzer et al. 2017, 2021) [5, 17]	Пазопаніб (ІТК), 600/800 мг, 1 рік	Локально поширена НКК, високий ризик, світлоклітинна	БРВ
IMmotion010 (Pal et al. 2022) [18]	Атезолізумаб (інгібітор PD-L1), 1200 мг кожні 3 тижні, 16 циклів	Високий ризик, світлоклітинний або саркоматоїдний	БРВ (оцінка дослідника)
CheckMate 914 (Motzer et al. 2023, 2025) [19-21]	Ніволумаб (інгібітор PD-1) ± іпілімумаб (інгібітор CTLA-4)	Високий ризик, локалізована НКК	БРВ (засліплений незалежний огляд)
PROSPER / EA8143 (Allaf et al. 2024) [6]	Ніволумаб (періопераційний) проти спостереження	Високий ризик, будь-яка гістологія	БРВ, ЗВ
ATLAS (Gross-Goupil et al. 2018; Quinn et al. 2019) [22, 23]	Акситиніб (ІТК), 5 мг двічі на день, до 3 років	Стадія ≥2 та/або N+, >50 % світлоклітинна НКК	БРВ (незалежний комітет)
SORCE (Eisen et al. 2020) [24]	Сорафеніб (ІТК), 1 або 3 роки	Проміжний/високий ризик	БРВ (оцінка дослідника)
ARISER (Chamie et al. 2017) [25]	Гірентуксимаб (моноклональне антитіло)	Високий ризик, світлоклітинна НКК	БРВ, ЗВ
EVEREST / S0931 (Ryan et al. 2023; Lara et al. 2024; Gulati et al. 2024) [26-28]	Еверолімус (інгібітор mTOR)	Дуже високий ризик, світлоклітинна та несвітлоклітинна НКК	БРВ
RAMPART (Oza et al. 2021) [29]	Дурвалумаб ± тремелімумаб проти спостереження	Високий/середній ризик, світлоклітинна/несвітлоклітинна	БРВ, ЗВ
LITESPARK-022 (Choueiri et al. 2026) [30, 31]	Пембролізумаб + белзутифан (інгібітор HIF-2α) проти пембролізумаб + плацебо	Проміжно високий/високий ризик/M1 NED, світлоклітинна	БРВ
El Zarif et al. 2024 [32]	Ад'ювантна терапія на основі імуноонкології	Високий/проміжно високий ризик, світлоклітинна НКК	БПВ, ЗВ, ЧОВ

Примітка: БПВ – виживаність без прогресії (progression-free survival, PFS); ЧОВ – частота об'єктивної відповіді (objective response rate, ORR); ІТК – інгібітор тирозинкінази; M1 NED – метастатична стадія без ознак захворювання після резекції.

Таблиця 3

КІЛЬКІСТЬ ОХОПЛЕНИХ РКД ЗА КЛАСАМИ ЛЗ

Клас ЛЗ	Кількість охоплених РКД
Інгібітори PD-1/PD-L1 (імуноонкологія)	5 (KEYNOTE-564, CheckMate 914, IMmotion010, PROSPER, RAMPART)
Інгібітори тирозинкінази (ІТК)	5 (S-TRAC, ASSURE, PROTECT, ATLAS, SORCE)
Інгібітори mTOR	1 (EVEREST)
Комбіновані режими (ІО+ІО або ІО+таргетний)	2 (CheckMate 914 Part A, LITESPARK-022)
Інші (моноклональні антитіла)	1 (ARISER)

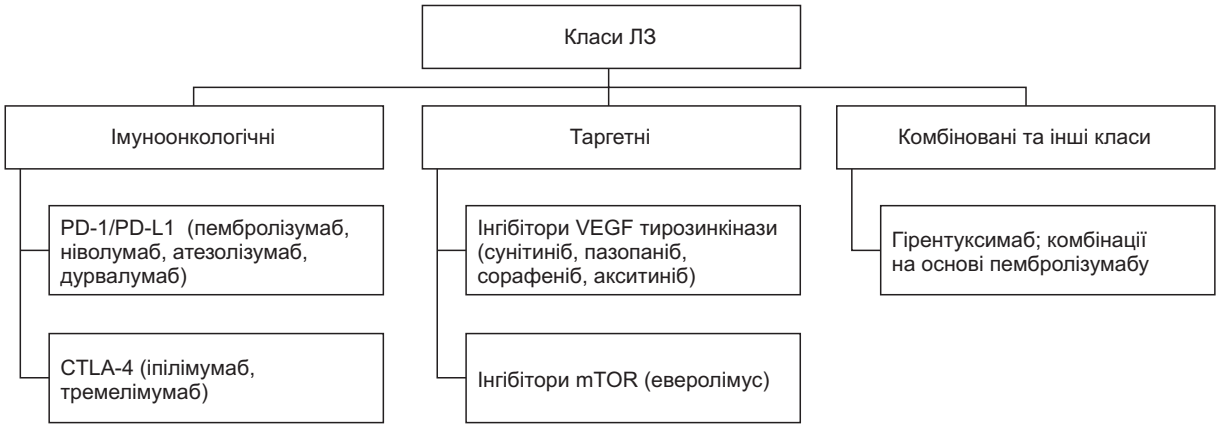


Рис. 2. Основні класи ЛЗ, що досліджувались як ад'ювантна терапія НКК

Таблиця 4

РЕЗУЛЬТАТИ УЗАГАЛЬНЕННЯ ДАНИХ ЩОДО ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ ВИДІВ АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ: ПОКАЗНИКИ БРВ ТА ЗВ

Дослідження	Схема терапії	ВР (HR) БРВ (95 % ДІ)	p (БРВ)	ВР (HR) ЗВ (95 % ДІ)	p (ЗВ)
S-TRAC, Ravaud 2016 [3]	Сунітиніб vs плацебо	0,76 (0,59–0,98)	0,03	0,92 (0,66–1,28)*	0,6
ASSURE, Haas 2017 [16]	Сунітиніб vs плацебо	0,94 (0,74–1,19)	0,54	1,06 (0,78–1,45)	0,66
PROTECT, Motzer 2017 [5]	Пазопаніб vs плацебо	0,86 (0,70–1,06)	0,17	–	–
ARISER, Chamie 2017 [25]	Гірентуксимаб vs плацебо	0,97 (0,79–1,18)	н/з	–	–
ATLAS, Gross-Goupil 2018 [22]	Акситиніб vs плацебо	0,87 (0,66–1,15)	0,32	–	–
SORCE, Eisen 2020 [24]	Сорафеніб vs плацебо	1,01 (0,83–1,23)	0,95	–	–
KEYNOTE-564, Choueiri 2021 [1]	Пембролізумаб vs плацебо	0,68 (0,53–0,87)	0,0010	0,54 (0,30–0,96)	0,0164
KEYNOTE-564, Powles 2022 [11]	Пембролізумаб vs плацебо	0,63 (0,50–0,80)	<0,0001	0,52 (0,31–0,86)	0,0048
IMmotion010, Pal 2022 [18]	Атезолізумаб vs плацебо	0,93 (0,75–1,15)	0,50	0,97 (0,67–1,42)	н/з
CheckMate 914A, Motzer 2023 [19]	Ніволумаб + іпілімумаб vs плацебо	0,92 (0,71–1,19)	0,53	–	–
EVEREST, Ryan 2023 [26]	Еверолімус vs плацебо	0,85 (0,72–1,00)	0,051	0,85 (0,64–1,14)	0,3
KEYNOTE-564, Choueiri 2024 [10]	Пембролізумаб vs плацебо	0,72 (0,59–0,87)	<0,0001	0,62 (0,44–0,87)	0,0024
CheckMate 914B, Motzer 2025 [20]	Ніволумаб vs плацебо	0,87 (0,62–1,21)	0,40	–	–
KEYNOTE-564, Park 2025 [9]	Пембролізумаб vs плацебо (Сх. Азія)	0,70 (0,41–1,20)	н/з	0,47 (0,15–1,49)	н/д

Примітка: ВР (HR) – відносний ризик (hazard ratio); ДІ – довірчий інтервал; н/з – не значуще; н/д – немає даних;
* – дані з оновленого аналізу Motzer et al. 2018 [13].

За результатами аналізу встановлено, що в охоплених дослідженнях найчастіше оцінювалися порівняння активного ад'ювантного лікування з плацебо. Зокрема, найбільше досліджень присвячено вивченню ефективності та безпеки пембролізумабу порівняно з плацебо, також широко вивчався сунітиніб та ніволумаб порівняно з плацебо. Окрім цього, по одному дослідженню було присвячено порівнянню з плацебо ніволумабу в комбінації з іпілімумабом, атезолізумабу, акситинібу, гірентуксимабу, сорафенібу, пазопанібу та еверолімусу (рис. 3).

Кількісні оцінки БРВ у вигляді відносного ризику (ВР) були доступні у 16 дослідженнях. Статистично значущі результати ($p < 0,05$) повідомлялися у п'яти працях – трьох для пембролізумабу та двох для сунітинібу. Для пембролізумабу порівняно з плацебо значення ВР коливалися від 0,63 до 0,72, що свідчить про стабільне зниження ризику рецидиву на 28–37 %. Для сунітинібу проти плацебо ВР лежало в межах від 0,76 до 0,94. Для інших ЛЗ ВР переважно становило близько або вище 0,85, що не досягало статистичної значущості. Тривалість спостереження (медіана) у досліджуваних роботах коливалася в широких межах: ~24 місяці у початкових результатах KEYNOTE-564 [1], ~30 місяців [11] та ~57 місяців в оновлених аналізах KEYNOTE-564 [1, 10, 11]; ~5,4 років у S-TRAC [3]; ~44,7 місяця у IMmotion010 [18]; ~37 місяців у CheckMate 914 [19]; ~76 місяців у EVEREST [26]. Це підкреслює різнорідність часового горизонту оцінки БРВ між дослідженнями.

Аналіз ЗВ є принципово важливим у дослідженнях ад'ювантної терапії НКК, оскільки саме цей показник найбільш надійно відображає кінцеву клінічну користь лікування для пацієнта [2]. Статистично значущі відмінності щодо ЗВ ($p < 0,05$) були виявлені лише у трьох періодах спостереження дослідження KEYNOTE-564, і всі вони оцінювали пембролізумаб (ВР 0,52–0,62) [10]. Для атезолізумабу, сунітинібу та еверолімусу статистично значущих відмінностей щодо ЗВ не зафіксовано.

Оцінка безпеки є критично важливою складовою досліджень ад'ювантної терапії НКК, оскільки лікування призначають пацієнтам після радикального хірургічного втручання, багато з яких може перебувати у повній ремісії. У цій ситуації будь-яке додаткове системне лікування має демонструвати не лише потенційну користь, але й прийнятний профіль токсичності [1, 3, 19]. Визначено, що для імунотерапевтичних засобів (ніволумаб, пембролізумаб, атезолізумаб) частота побічних ефектів 3–4 ступеня лежать у межах 8,8–32,4 %, що загалом відповідало помірному рівню токсичності (табл. 5). Натомість для таргетних терапій (ІТК, інгібітори mTOR) частота тяжких побічних явищ була вищою і коливалася від 23 до 72 % [4, 5, 22, 26]. Частоту припинення лікування через токсичність було зафіксовано у чотирьох дослідженнях: від 9,6 % (ніволумаб) до 53 % (еверолімус) [20, 26].

Загалом наведені результати свідчать, що профіль безпеки в ад'ювантній терапії НКК суттєво залежить від класу ЛЗ: імунотерапія переважно асоціюється з нижчими показниками тяжкої токсичності [18-20, 34], тоді як таргетні підходи частіше супроводжуються високою частотою побічних ефектів 3–4 ступенів та більшою ймовірністю припинення лікування.

Аналіз підгруп та біомаркерів є важливим елементом оцінки ад'ювантної терапії НКК.

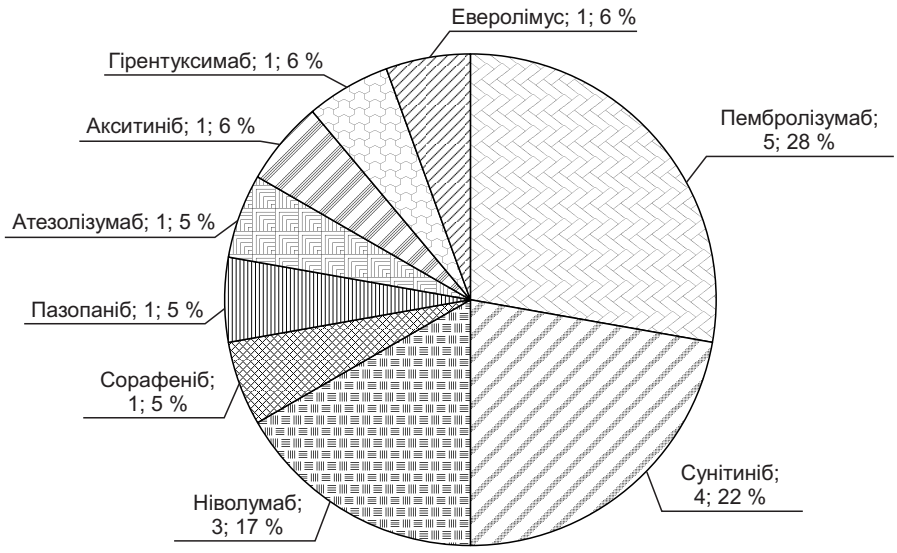


Рис. 3. Кількість публікацій досліджень для кожного виду терапії

Таблиця 5

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ НЕБАЖАНИХ ЯВИЩ ЩОДО ДОСЛІДЖУВАНИХ АД'ЮВАНТНИХ ТЕРАПІЙ

Дослідження	Небажані явища будь-якого ступеня (%)	Небажані явища 3–4 ступеня (%)
S-TRAC, Ravaud 2016 [3]	Сунітиніб: 99,7 %; Плацебо: 88,5 %	Сунітиніб: 63,4 %; Плацебо: 21,7 %
ASSURE, Haas 2017 [16]	Сунітиніб: 66 %; Сорафеніб: 72 %; Плацебо: 28 %	Н/д
ATLAS, Gross-Goupil 2018 [22]	Акситиніб: 61 %; Плацебо: 30 %	Акситиніб: 23 %; Плацебо: 11 %
KEYNOTE-564, Choueiri 2021 [1]	Пембролізумаб: 32,4 %; Плацебо: 17,7 %	Н/д
IMmotion010, Pal 2022 [18]	Атезолізумаб: 27 %; Плацебо: 21 %	Н/д
EVEREST, Ryan 2023 [26]	Н/д	Еверолімус: 46 %; Плацебо: 11 %
El Zarif 2024 [32]	Імуноонкологічна терапія: 41 %	Н/д
CheckMate 914B, Motzer 2025 [20]	Ніволумаб: 17,2 %; Плацебо: 15,0 %; Ніво+Іпі: 28,9 %	Ніволумаб: 9,6 %; Плацебо: 1,0 %; Ніво+Іпі: 28,4 %
KEYNOTE-564, Park 2025 [9]	Пембролізумаб: 29,3 %; Плацебо: 0 %	Н/д

Примітка: Н/д – немає даних.

Установлено, що у дослідженні KEYNOTE-564 ад'ювантний пембролізумаб продемонстрував стабільність користі в основних клінічних підгрупах: у пацієнтів із середньовисоким ризиком рецидиву (ВР 0,68), високим ризиком рецидиву (ВР 0,60) та в категорії M1 NED (ВР 0,28). Ефект спостерігався як у пацієнтів із комбінованим позитивним показником PD-L1 ≥ 1, так і незалежно від наявності саркоматоїдних ознак [10]. Для сунітинібу в дослідженні S-TRAC більш виражена користь описувалася за патологічної стадії 3/4 та у пацієнтів із високою щільністю CD8+ Т-клітин [14, 15, 35, 36]. У CheckMate 914 експлоративний аналіз свідчив про можливу користь у пацієнтів із саркоматоїдними ознаками [7, 19]. У дослідженні EVEREST перевага щодо БРВ була виявлена лише у пацієнтів із дуже високим ризиком світлоклітинної НКК (ВР 0,80) [26, 28].

Окремо розглядалися й питання економічної ефективності. Показано, що пембролізумаб може бути економічно ефективним лише для підгруп із найвищим ризиком [37]. Це підкреслює важливість фармакоекономічних аргументів для упровадження ад'ювантної терапії, особливо у системах охорони здоров'я з обмеженими ресурсами.

Обмеження дослідження. Це дослідження має низку обмежень, які необхідно враховувати під час інтерпретації результатів. По-перше, наративний пошук проводився переважно в одній базі даних (Semantic Scholar) із верифікацією через PubMed та ClinicalTrials.gov, що не виключає пропуску окремих релевантних публікацій. По-друге, охоплені дослідження характеризувалися значною гетерогенністю популяцій (різні ризикові групи, гістологічні підтипи, стадії, критерії залучення) [8, 38], що обмежує можливість прямих порівнянь між окремими ЛЗ. По-третє, дані щодо ЗВ для більшості досліджень залишаються незрілими, оскільки медіанна тривалість спостереження у деяких працях є недостатньою для остаточних висновків про вплив на довгострокову виживаність. По-четверте, пряме порівняння між активними ЛЗ (head-to-head) в охоплених дослідженнях не проводилося, що унеможливлює ранжування препаратів за ефективністю з високим ступенем достовірності. Нарешті, цей огляд є якісним аналітичним оглядом із табличним синтезом, а не кількісним метааналізом (відсутні пулінг даних, forest plot, оцінка гетерогенності I^2) [39, 40], що обмежує силу кількісних висновків і не дозволяє віднести цю роботу до класичного систематичного огляду відповідно до критеріїв Cochrane/PRISMA.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Визначено, що з-поміж усіх досліджень ад'ювантних видів лікування НКК статистично значуще поліпшення БРВ у загальній популяції продемонстрували лише два ЛЗ – пембролізумаб (ВР 0,63–0,72) та сунітиніб (ВР 0,76).

2. Установлено, що пембролізумаб є єдиним ЛЗ із доведеним статистично значущим впливом на загальну виживаність в ад'ювантному режимі лікування НКК (ВР 0,52–0,62; $p < 0,05$). Для інших ад'ювантних підходів (інгібітори тирозинкінази, інгібітори mTOR, інші інгібітори контрольних точок та їхні комбінації) значущого впливу на ЗВ не виявлено.

3. Доведено, що імуноонкологічні ЛЗ мають суттєво нижчий рівень тяжкої токсичності

(3–4 ступені – 8,8–32,4 %) порівняно з ІТК/інгібіторами mTOR (23–72 %), що є важливим фактором у виборі терапії для пацієнтів після нефректомії.

4. Узагальнено, що користь від ад'ювантної терапії є найбільш вираженою у пацієнтів із проміжно високим та високим ризиком рецидиву; для сунітинібу позитивний ефект обмежується переважно групою високого ризику з агресивними локальними характеристиками. Для еверолімусу користь продемонстровано лише у підгрупі дуже високого ризику світлоклітинної НКК.

5. Обґрунтовано, що отримані результати формують доказову базу для проведення ОМТ в Україні. Наявність генеричних форм сунітинібу відкриває можливість його фармакоекономічної оцінки як потенційно економічно виправданої опції ад'ювантної терапії для груп високого ризику НКК. Для пембролізумабу ключовою умовою широкого доступу є зниження ціни через появу біосимілярів або локалізацію виробництва.

6. Перспективами подальших досліджень є проведення локальних оцінок економічної ефективності (аналіз «витрати – користь») та аналізу впливу на бюджет в українських умовах; вивчення біомаркерів відповіді для оптимальної стратифікації пацієнтів; стандартизація оцінки кінцевих точок та визначення оптимальної тривалості ад'ювантної терапії; накопичення даних реальної клінічної практики в Україні.

References

1. Choueiri, T. K., Tomczak, P., Park, S. H., Venugopal, B., Ferguson,T., Chang, Y.-H., Hajek, J., Symeonides, S. N., Lee, J. L., Sarwar, N., Thiery-Vuillemin, A., Gross-Goupil, M., Mahave, M., Haas, N. B., Sawrycki, P., Gurney, H., Chevreau, C., Melichar, B., Kopyltsov, E., . . . Powles, T. (2021). Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *385*(8), 683–694. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106391
2. Bedke, J., Abu Ghanem, Y., Albiges, L., Bonn, S., Campi, R., Capitanio, U., Dabestani, S., Hora, M., Klatte, T., Kuusk, T., Lund, L., Marconi, L., Palumbo, C., Pignot, G., Powles, T., Tran, M., Volpe, A., & Bex, A. (2025). Updated European Association of Urology guidelines on the use of adjuvant immune checkpoint inhibitors and subsequent therapy for renal cell carcinoma. *European Urology*, *87*(4), 491–496. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.01.014
3. Ravaud, A., Motzer, R. J., Pandha, H. S., George, D. J., Pantuck, A. J., Patel, A., Chang, Y.-H., Escudier, B., Donskov, F., Magheli, A., Carteni, G., Laguerre, B., Tomczak, P., Breza, J., Gerletti, P., Lechuga, M., Lin, X., Martini, J.-F., Ramaswamy, K., . . . Patard, J.-J. (2016). Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *New England Journal of Medicine, 375*(23), 2246–2254. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406
4. Haas, N. B., Manola, J., Uzzo, R. G., Flaherty, K. T., Wood, C. G., Kane, C., Jewett, M., Dutcher, J. P., Atkins, M. B., Pins, M., Wilding, G., Cella, D., Wagner, L., Matin, S., Kuzel, T. M., Sexton, W. J., Wong, Y.-N., Choueiri, T. K., Pili, R., . . . DiPaola, R. S. (2016). Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, *387*(10032), 2008–2016. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6
5. Motzer, R. J., Haas, N. B., Donskov, F., Gross-Goupil, M., Varlamov, S., Kopyltsov, E., & Lee, J. L. (2017). Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology, 35*(35), 3916–3923. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.5324
6. Allaf, M. E., Kim, S. E., Master, V., Dermott, D. F., Harshman, L. C., Cole, S. M., Drake, C. G., Signoretti, S., Akgul, M., Baniak, N., Li-Ning, E., Palmer, M. B., Emamekhoo, H., Adra, N., Kaimakliotis, H., Ged, Y., Pierorazio, P. M,. Abel, E. J., Bilen, M. A., . . . Carducci, M. A. (2024). Perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER ECOG-ACRIN EA8143): an open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology, 25*(8), 1038–1052. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00211-0
7. Vogl, U. M., Dermott, D., & Powles T. (2023). Adjuvant ipilimumab and nivolumab in renal cell carcinoma: more questions than answers. *The Lancet, 401*(10379), 796–798. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02631-9
8. Capitanio, U., & Montorsi, F. (2022). Identifying patients for adjuvant therapy after nephrectomy. *The Lancet, 400*(10358), 1080–1081. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01747-0
9. Park, S. H., Chang, Y.-H., Lee, J. L., Choueiri, T. K., Kimura, G., Chung, J., Masumori, N., Nishimura, K., Kato, M., Kato, H., Numakura, K., Chang, C.-H., Anai, S., Tsunemori, H., Chen, C.-H., Lin, J., Elfiky, A., Burgents, J. E., & Kitamura, H. (2026). Adjuvant pembrolizumab versus placebo for renal cell carcinoma in the East Asian subgroup of the phase 3 KEYNOTE-564 study. *Cancer Research and Treatment, 58*(2), 613–621. https://doi.org/10.4143/crt.2025.365
10. Choueiri, T. K., Tomczak, P., & Park, S. H., (2024). Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine, 390*(15), 1359–1371. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312695

11. Powles, T., Tomczak, P., Park, S. H., Venugopal, B., Ferguson, T., Symeonides, S. N., Hajek, J., Gurney,H., Chang, Y.-H., Lee, J. L., Sarwar, N., Thiery-Vuillemin, A., Gross-Goupil, M., Mahave, M., Haas, N. B., Sawrycki, P., Burgents, J. E., Xu, L., Imai, K., . . . Gupta, M. (2022). Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology, 23*(9), 1133–1144. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00487-9
12. Choueiri, T. K., Quinn, D. I., Zhang, T., Gurney, H., Doshi, G. K., Cobb, P. W., Parnis, F., & Powles, T. (2018). KEYNOTE-564: A phase 3, randomized, double blind, trial of pembrolizumab in the adjuvant treatment of renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology, 36*(15), TPS4599. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4599
13. Motzer, R. J., Ravaud, A., Patard, J. J., Pandha, H. S., George, D. J., Patel, A., Chang, Y.-H., Escudier, B., Donskov, F., Magheli, A., Carteni, G., Laguerre, B., Tomczak, P., Breza, J., Gerletti, P., Lechuga, M., Lin, X., Casey, M., Serfass, L., . . . Staehler, M. (2018). Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: Subgroup analyses and updated overall survival results. *European Urology, 73*(1), 62–68. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.008
14. George, D. J., Martini, J.-F., Staehler, M., Motzer, R. J., Magheli, A., Escudier, B., Gerletti, P., Li, S., Casey, M., Laguerre, B., Pandha, H. S., Pantuck, A. J., Patel, A., Lechuga, M. J., & Ravaud, A. (2018). Immune biomarkers predictive for disease-free survival with adjuvant sunitinib in high-risk locoregional renal cell carcinoma: From randomized phase III S-TRAC study. *Clinical Cancer Research*, *24*(7), 1554–1561. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2822
15. Escudier, B., Rini, B. I., Martini, J.-F., Chang, W. Y.-H., Breza, J., Magheli, A., Svedman, C., & Ravaud, A. (2017). Phase III trial of adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: Validation of the 16-gene recurrence score in stage III patients. *Journal of Clinical Oncology, 35*(15), 4508. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4508
16. Haas, N. B., Manola, J., Dutcher, J. P., Flaherty, K. T., Uzzo, R. G., Atkins, M. B., DiPaola, R. S., & Choueiri, T. K. (2017). Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: Updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncology, 3*(9), 1249–1252. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0076
17. Motzer, R. J., Russo, P., Haas, N. B., Doehn, C., Donskov, F., Gross-Goupil, M., Varlamov, S., Kopyltsov, E., Lee, J. L., Lim, H. Y., Melichar, B., Zemanova, M., Rini, B., Choueiri, T. K., Wood, L., Reaume, M. N., Stenzl, A., Chowdhury, S., McDermott, R., . . . Sternberg, C. N. (2021). Adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma: Final overall survival analysis of the phase 3 PROTECT trial. *European Urology, 79*(3), 334–338. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.029
18. Pal, S. K., Uzzo, R., Karam, J. A., Master, V. A., Donskov, F., Suarez, C., Albiges, L., Rini, B., Tomita, Y., Kann, A. G., Procopio, G., Massari, F., Zibelman, M., Antonyan, I., Huseni, M., Basu, D., Ci, B., Leung, W., Khan, O., . . . Bex, A. (2022). Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet, 400*(10358), 1103–1116. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01658-0
19. Motzer, R. J., Russo, P., Grünwald, V., Tomita, Y., Zurawski, B., Parikh, O., Buti, S., Barthélémy, P., Goh, J. C., Ye, D., Lingua, A., Lattouf, J.-B., Albigès, L., George, S., Shuch, B., Sosman, J., Staehler, M., Vázquez Estévez, S., Simsek, B., . . . Bex, A. (2023). Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet, 401*(10379), 821–832. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02574-0
20. Motzer, R. J., Bex, A., Russo, P., Tomita, Y., Cutuli, H. J., Rojas, C., Gross-Goupil, M., & Grünwald, V. (2025). Adjuvant nivolumab for localized renal cell carcinoma at high risk of recurrence after nephrectomy: Part B of the randomized, placebo-controlled, phase III CheckMate 914 trial. *Journal of Clinical Oncology, 43*(2), 189–200. https://doi.org/10.1200/JCO.24.00773
21. Bex, A., Russo, P., Tomita, Y., Grünwald, V., Ramirez, L.-M., McHenry, B. M., & Motzer, R. J. (2020). A phase III, randomized, placebo-controlled trial of nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with localized renal cell carcinoma at high-risk of relapse after radical or partial nephrectomy (CheckMate 914). *Journal of Clinical Oncology*, *38*(6), TPS5099. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS50
22. Gross-Goupil, M., Kwon, T. G., Eto, M., Miyake, D., Ye, H., Seo, S. I., Byun, S.-S., Lee, L., Master, V., Jin, J., DeBenedetto, R., Linke, R., Casey, M., Rosbrook, B., Lechuga, M., Valota, O., Grande, E., & Quinn, D. I. (2018). Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: Results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Annals of Oncology, 29*(12), 2371–2378. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy454
23. Quinn, D. I., Kwon, T. G., Eto, M., Ye, D., Miyake, H., Seo, S. Il., Byun, S.-S., & Chang, C.-H. (2019). Adjuvant axitinib dose modification in renal cell carcinoma (RCC): Analysis of the ATLAS study. *Journal of Clinical Oncology, 37*(15), 4573. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4573
24. Eisen, T., Frangou, E., Oza, B., Ritchie, A. W. S., Smith, B., Kaplan, R., Davis, I. D., & Meade, A. (2020). Adjuvant sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high risk of relapse: Results from the SORCE randomized phase III intergroup trial. *Journal of Clinical Oncology, 38*(34), 4064–4075. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01800
25. Chamie, K., Donin, N. M., Klöpfer, P., Bevan, P., Fall, B., Wilhelm, O., Störkel, S., Said, J., Gambla, M., Hawkins, R. E., Jankilevich, G., Kapoor, A., Kopyltsov, E., Staehler, M., Taari, K., Wainstein, A. J. A.,

Pantuck, A. J., & Belldegrun, A. S. (2017). Adjuvant weekly girentuximab following nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma: The ARISER randomized clinical trial. *AMA Oncology, 3*(7), 913–920. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4419

26. Ryan, C. W., Tangen, C. M., Heath, E. I., Stein, M. N., Meng, M. V., Alva, A. S., Pal, S. K., Puzanov, I., Clark, J. I., Choueiri, T. K., Agarwal, N., Uzzo, R. G., Haas, N. B., Synold, T. W., Plets, M., Vaishampayan, U. N., Shuch, B. M., Thompson, I. M., & Lara, P. N. (2023). Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet, 402*(10407), 1043–1051. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00913-3
27. Gulati, S., Tangen, C. M., Ryan, C. W., Vaishampayan, U. N., Shuch, B. M., Barata, P. C., Pruthi, D. K., Bergerot, C. D., Tripathi, A., Lerner, S. P., Thompson, I. M., Lara, P. N., & Pal, S. K. (2024). Adjuvant everolimus in non-clear cell renal cell carcinoma: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Network Open, 7*(8), e2425288. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.25288
28. Lara, P. N., Tangen, C. M., Heath, E. I., Gulati, S., Stein, M. N., Meng, M., Alva, A. S., Pal, S. K., Puzanov, I., Clark, J. I., Choueiri, T. K., Agarwal, N., Uzzo, R., Haas, N. B., Synold, T. W., Plets, M., Vaishampayan, U. N., Shuch, B. M., Lerner, S., . . . Ryan, C. W. (2024). Adjuvant everolimus in patients with completely resected, very high-risk renal cell carcinoma of clear cell histology: Results from the phase 3 placebo-controlled SWOG S0931 (EVEREST) trial. *European Urology, 86*(3), 258–264. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.05.012
29. Oza, B., Frangou, E., Smith, B., Bryant, H., Kaplan, R., Choodari-Oskooei, B., Powles, T., Stewart, G. D., Albiges, L., Bex, A., Choueiri, T. K., Davis, I. D., Eisen, T., Fielding, A., Harrison, D., Whirter, A., Mulhere, S., Nathan, P., Rini, B., . . . Meade, A. (2021). RAMPART: A phase III multi-arm multi-stage trial of adjuvant checkpoint inhibitors in patients with resected primary renal cell carcinoma at high or intermediate risk of relapse. *Contemporary Clinical Trials, 108,* 106482. https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106482
30. Choueiri, T. K., Bedke, J., Karam, J. A., McKay, R. R., Motzer, R. J., Pal, S. K., Suárez, C., Uzzo, R., Liu, H., Burgents, J. E., Sharma, M., & Powles, T. (2022). LITESPARK-022: A phase 3 study of pembrolizumab + belzutifan as adjuvant treatment of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Journal of Clinical Oncology, 40*(16), TPS4602. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4602
31. Choueiri, T. K., Motzer, R. J., Karam, J. A., Ye, D., He, Z., Caglevic, C., Yip, W., & Powles, T. (2026). Adjuvant pembrolizumab plus belzutifan versus pembrolizumab for clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): The randomized phase 3 LITESPARK-022 study. *Journal of Clinical Oncology, 44*(7), LBA418. https://doi.org/10.1200/JCO.2026.44.7_suppl.LBA418
32. El Zarif, T., Semaan, K., Xie, W., Eid, M., Zarba, M., Issa, W., Zhang, T., Nguyen, C. B., Alva, A., Fahey, C. C., Beckermann, K. E., Karam, J. A., Campbell, M. T., Procopio, G., Stellato, M., Buti, S., Zemankova, A., Melichar, B., Massari, F., . . . Choueiri, T. K. (2024). First-line systemic therapy following adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma: An international multicenter study. *European Urology, 86(*6), 503–512. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.07.016
33. Brown, J. T. (2024). Adjuvant therapy for non-clear cell renal cell carcinoma–the ascent continues. *JAMA Network Open, 7*(8), e2425251. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.25251
34. Choueiri, T. K., Tomczak, P., Park, S. H., Venugopal, B., Symeonides, S., Hajek, J., Ferguson, T., Chang, Y.-H., Lee, J. L., & Haas, N. (2024). Patient-reported outcomes in KEYNOTE-564: adjuvant pembrolizumab versus placebo for renal cell carcinoma. *The Oncologist, 29*(2), 142–150. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad231
35. Staehler, M., Motzer, R. J., George, D. J., Pandha, H. S., Donskov, F., Escudier, B., Pantuck, A. J., Patel, A., DeAnnuntis, L., Bhattacharyya, H., Ramaswamy, K., Zanotti, G., Lin, X., Lechuga, M., Serfass, L., Paty, J., & Ravaud, A. (2018). Adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: safety, therapy management, and patient-reported outcomes in the S-TRAC trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, *29*(10), 2098–2104. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy329
36. Morad, G., Helmink, B. A., Sharma, P., & Wargo, J. A. (2021). Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell, 184*(21), 5309-5337. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.020
37. Sharma, V., Wymer, K. M., Joyce, D. D., Moriarty, J., Khanna, A., Borah, B. J., Thompson, R. H., Costello, B. A., Leibovich, B. C., & Boorjian, S. A. (2023). Cost-effectiveness of adjuvant pembrolizumab after nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma: Insights for patient selection from the Markov model. *Journal of Urology, 209*(1), 89–98. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002953
38. Bedke, J., & Bex, A. (2023). TNM-based risk eligibility for adjuvant trials in renal cell carcinoma. *The Lancet, 402*(10407), 1018–1019. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01128-5
39. Mori, K., Yanagisawa, T., Fukuokaya, W., Iwatani, K., Matsukawa, A., Katayama, S., Pradere, B., Laukhtina, E., Rajwa, P., Moschini, M., Albisinni, S., Krajewski, W., Cimadamore, A., Del Giudice, F., Teoh, J., Urabe, F., Kimura, S., Murakami, M., Tsuzuki, S., . . . Kimura, T. (2024). Adjuvant immunotherapy in patients with renal cell carcinoma and urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Urology, 31*(1), 25–31. https://doi.org/10.1111/iju.15319
40. Riveros, C., Huang, E., Ranganathan, S., Klaassen, Z., Rini, B., Wallis, C. J. D., & Satkunasivam, R. (2023). Adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU International*, *131*(5). https://doi.org/10.1111/bju.15981

Внесок авторів:
А. В. Волкова: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети та завдань, перегляд та редагування статті, остаточне затвердження матеріалу до друку.
О. В. Кайота: збір, аналіз та інтерпретація даних, аналіз літератури, підготовка тексту статті, остаточне затвердження матеріалу до друку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Використання технологій штучного інтелекту. У процесі роботи над рукописом інструменти штучного інтелекту залучалися виключно на етапі первинного пошуку літературних джерел. Опрацювання даних, систематизація отриманої інформації, формування висновків та фінальне оформлення рукопису здійснювалися авторами самостійно.

***Відомості про авторів*:**
А. В. Волкова, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (https://orcid.org/0000-0003-2718-5407). E-mail: a.volkova@nuph.edu.ua
О. В. Кайота, аспірант, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (https://orcid.org/0009-0002-0718-4714). E-mail: akayota@gmail.com.

Information about the authors:
A. V. Volkova, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Social Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (https://orcid.org/0000-0003-2718-5407). E-mail: a.volkova@nuph.edu.ua
O. V. Kaiota, postgraduate student, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (https://orcid.org/0009-0002-0718-4714). E-mail: akayota@gmail.com

Надійшла до редакції 19.03.2026 р.
Надійшла після доопрацювання 08.05.2026 р.
Взято до друку 18.05.2026 р.
Опубліковано 03.07.2026 р.