

2015—2019 年上海市 15 家三级甲等医院乳腺癌治疗中他莫昔芬与托瑞米芬使用情况抽样调查分析^Δ

王萌萌^{1,2*}, 范嘉贇^{1,2}, 杜 琼^{1,2}, 余 波^{3#1}, 翟 青^{1,2#2} (1. 复旦大学附属肿瘤医院药剂科, 上海 200032; 2. 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032; 3. 上海市同仁医院/上海交通大学医学院附属同仁医院药学部, 上海 200336)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)08-0987-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.021

摘 要 目的: 了解他莫昔芬与托瑞米芬在乳腺癌治疗中的使用情况, 探讨选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)在上海市样本医院的使用情况及变化趋势。方法: 抽取上海市 15 家三级甲等医院 2015—2019 年每季度 10 个工作日的门急诊处方和住院医嘱作为研究样本, 以使用他莫昔芬或托瑞米芬的乳腺癌患者作为研究对象, 统计处方数、药品销售金额、用药频度(defined daily dose system, DDDs)和限定日费用(defined daily cost, DDC)等指标, 并分析用药特点。结果: 共抽取 49 178 张他莫昔芬、托瑞米芬处方, 药品总销售金额为 11 280 872.38 元。其中, 托瑞米芬处方数、销售金额分别为 29 926 张(占 60.85%)、10 164 229.64 元(占 90.10%), 远高于他莫昔芬的 19 252 张(占 39.15%)、1 116 642.74 元(占 9.90%); 他莫昔芬处方数构成比逐年降低, 但在公费医疗、外地医保及新农合支付的乳腺癌患者中具有明显选用优势(他莫昔芬处方 6 527 张, 占上述 3 项总处方数 10 798 张的 60.45%); 托瑞米芬的 DDDs 逐年升高, 从 2017 年开始超越他莫昔芬; 托瑞米芬的 DDC 逐年降低, 但仍然远高于他莫昔芬, 提示在费用方面他莫昔芬仍有较大优势。结论: 托瑞米芬是上海市三级甲等医院乳腺癌患者使用最多的 SERM 类药物, 但他莫昔芬在医保给付和 DDC 方面的优势显著, 临床推荐用药时需综合考虑。

关键词 他莫昔芬; 托瑞米芬; 乳腺癌; 销售金额; 用药频度; 限定日费用

Investigation and Analysis of Application of Tamoxifen and Toremifene in the Treatment of Breast Cancer in 15 Grade III, Level A Hospitals in Shanghai from 2015 to 2019^Δ

WANG Mengmeng^{1,2}, FAN Jiazuan^{1,2}, DU Qiong^{1,2}, YU Bo³, ZHAI Qing^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; 2. Dept. of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Dept. of Pharmacy, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the application of tamoxifen and toremifene in the treatment of breast cancer, and to probe into the application and changes of selective estrogen receptor modulator(SERM) of sample hospitals in Shanghai. METHODS: Outpatient and emergency prescriptions and inpatient medical orders of 15 grade III, level A hospitals in Shanghai during 10 working days each quarter from 2015 to 2019 were extracted as the research samples. Breast cancer patients received tamoxifen or toremifene were taken as the objectives, and the number of prescriptions, drug consumption sum, defined daily dose system(DDDs), defined daily cost(DDC) and other indicators were recorded. The characteristics of medication were analyzed. RESULTS: A total of 49 178 prescriptions for tamoxifen and toremifene were collected, with a total consumption sum of 11 280 872.38 yuan. The number of prescriptions and consumption sum of toremifene were respectively 29 926 prescriptions(60.85%) and 10 164 229.64 yuan(90.10%), significantly higher than 19 252 prescriptions(39.15%) and 1 116 642.74 yuan(9.90%) of toremifene. The composition ratio of tamoxifen prescriptions decreased year by year, which had the clear selection advantage among breast cancer patients paid by public medical care, non-local medical insurance and the

Δ 基金项目: 上海申康医院发展中心临床三年行动计划资助项目(No. SHDC2020CR3085B)
* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: cassie0510@163.com
通信作者 1: 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: miguelboyu@msn.cn
通信作者 2: 主任药师, 博士, 博士生导师。研究方向: 临床药学。E-mail: zhaiqing63@126.com

new rural cooperative medical system(6 527 prescriptions with tamoxifen, accounting for 60.45% of the total 10 798 prescriptions for the above three items). The DDDs of torremiphine increased year by year, which was higher than tamoxifen from 2017. The DDC of torremiphene decreased year by year, which was still much higher than that of tamoxifen, suggesting that tamoxifen still had significant advantages in terms of cost. CONCLUSIONS: Torremiphene is the most commonly used SERM by breast cancer patients in grade III, level A hospital in Shanghai, yet tamoxifen has significant advantages in terms of health insurance and DDC, and clinical recommendations should take various factors into consideration.

KEYWORDS Tamoxifen; Toremifene; Breast Cancer; Consumption sum; Defined daily dose system; Defined daily cost

2020年,世界卫生组织国际癌症研究机构发布了全球最新恶性肿瘤负担数据,在1 929万例新发恶性肿瘤病例中,乳腺癌患者有226万例,乳腺癌取代肺癌成为第一大恶性肿瘤种类^[1]。我国女性乳腺癌患者中,雌激素或孕激素受体阳性患者约占60%~70%,这部分患者都需要接受内分泌治疗。选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)为乳腺癌内分泌治疗的基本药物,在临床应用中占据重要地位^[2-3]。本研究拟通过统计分析2015—2019年上海市参与医院处方分析合作项目的三级甲等医院他莫昔芬与托瑞米芬在乳腺癌治疗中的使用情况,了解用药变化趋势,以期为临床用药提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

全部数据来源于医院处方分析合作项目,抽取上海市15家参与该项目的三级甲等医院2015—2019年每季度10个工作日门诊处方和住院医嘱作为研究样本,以使用他莫昔芬或托瑞米芬的乳腺癌患者作为研究对象,提取患者性别及年龄、药品名称、规格、数量、用法与用量、销售金额及报销情况等信息。

1.2 方法

使用Microsoft Excel软件对收集到的数据进行统计、归类,并计算用药频度(defined daily dose system, DDDs)、限定日费用(defined daily cost, DDC)等。限定日剂量(defined daily dose, DDD)根据世界卫生组织药物统计方法整合中心的推荐值确定。DDD=某药的总用量(g或mg)/该药的DDD,可客观反映药品临床应用情况,DDD越大,说明临床对于该药的选择倾向性越大,该药的使用频率越高;DDC=某药年销售金额/该药的DDDs,表示患者应用该药的平均日费用,DDC越大,说明患者经济负担越重^[4-5]。

2 结果

2.1 乳腺癌治疗中他莫昔芬、托瑞米芬使用情况

本次抽样调查共抽取2015—2019年上海市15家三级甲等医院使用他莫昔芬或托瑞米芬治疗乳腺癌的处方49 178张,药品总销售金额为11 280 872.38元;涉及女性乳腺癌患者48 836人次,平均年龄48.2岁;涉及男性乳腺癌患者342人次,平均年龄59.6岁。其中,托瑞米芬处方数、销售金额分别为29 926张(占60.85%)、10 164 229.64元(占90.10%),远

高于他莫昔芬的19 252张(占39.15%)、1 116 642.74元(占9.90%)。2015—2019年,他莫昔芬处方数构成比逐年降低;托瑞米芬处方数构成比则逐年升高,其中托瑞米芬40 mg规格的处方数先减少后显著增加,但仍以60 mg规格为主要用药选择,见表1、图1。2019年,他莫昔芬在处方数明显减少的情况下,销售金额却显著增加,推测与其更换为通过一致性评价的品种后,药品单价大幅升高有关,见表2。托瑞米芬40 mg规格的销售金额变化与其处方数变化一致,即先减少后增长;托瑞米芬60 mg规格的销售金额构成比整体呈增长趋势,2019年虽有所降低,但仍保持在80%以上,见图2。

表1 2015—2019年上海市15家三级甲等医院乳腺癌治疗中他莫昔芬、托瑞米芬的处方数(张)

Tab 1 Prescriptions of tamoxifen and torremiphene in the treatment of breast cancer in 15 grade III, level A hospitals in Shanghai from 2015 to 2019 (prescriptions)

药品(规格)	处方数					合计
	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	
他莫昔芬(10 mg)	4 131	4 355	3 751	4 140	2 875	19 252
托瑞米芬(40 mg)	511	459	360	885	1 125	3 340
托瑞米芬(60 mg)	3 539	4 525	5 309	7 674	5 539	26 586

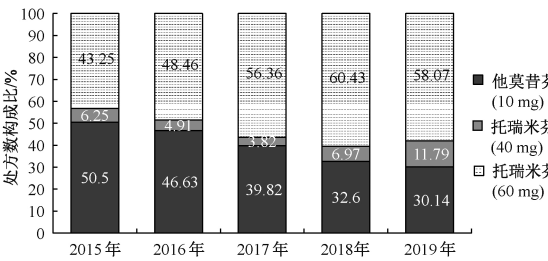


图1 2015—2019年上海市15家三级甲等医院乳腺癌治疗中他莫昔芬、托瑞米芬的处方数构成比

Fig 1 Composition ratio of prescriptions of tamoxifen and torremiphene in the treatment of breast cancer in 15 grade III, level A hospitals in Shanghai from 2015 to 2019

2.2 乳腺癌治疗中他莫昔芬、托瑞米芬处方的支付类别分布

他莫昔芬作为唯一被列入基本医疗保险药品目录甲类药品中的乳腺癌内分泌治疗药物,在公费医疗、外地医保及新农合支付的乳腺癌患者中具有明显选用趋向(他莫昔芬处方

表 2 2015—2019 年上海市 15 家三级甲等医院乳腺癌治疗中他莫昔芬、托瑞米芬的销售金额(元)

Tab 2 Consumption sum of tamoxifen and torremiphen in the treatment of breast cancer in 15 grade III, level A hospitals in Shanghai from 2015 to 2019(yuan)

药品(规格)	销售金额					
	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	合计
他莫昔芬(10 mg)	173 373.25	252 638.82	212 891.27	221 358.69	256 380.71	1 116 642.74
托瑞米芬(40 mg)	127 102.00	109 898.76	70 336.50	144 152.12	174 824.22	626 313.60
托瑞米芬(60 mg)	1 358 510.39	1 805 718.23	1 944 625.66	2 649 447.89	1 779 613.87	9 537 916.04

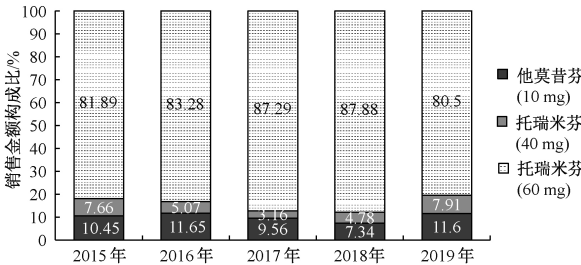


图 2 2015—2019 年上海市 15 家三级甲等医院乳腺癌治疗中他莫昔芬、托瑞米芬的销售金额构成比

Fig 2 Composition ratio of consumption sum of tamoxifen and torremiphen in the treatment of breast cancer in 15 grade III, level A hospitals in Shanghai from 2015 to 2019

表 3 2015—2019 年上海市 15 家三级甲等医院乳腺癌治疗中他莫昔芬、托瑞米芬处方的支付类别分布

Tab 3 Distribution of payment of tamoxifen and torremiphen in the treatment of breast cancer in 15 grade III, level A hospitals in Shanghai from 2015 to 2019

药品(规格)	公费医疗		外地医保		新农合		部分报销		非医保(含自费)	
	处方数/张	构成比/%	处方数/张	构成比/%	处方数/张	构成比/%	处方数/张	构成比/%	处方数/张	构成比/%
他莫昔芬(10 mg)	3 524	62.92	2 132	53.66	871	71.16	7 503	27.83	5 222	45.74
托瑞米芬(40 mg)	4	0.07	175	4.40	29	2.37	2 459	9.12	673	5.89
托瑞米芬(60 mg)	2 073	37.01	1 666	41.93	324	26.47	17 001	63.05	5 522	48.37
合计	5 601	100.00	3 973	100.00	1 224	100.00	26 963	100.00	11 417	100.00

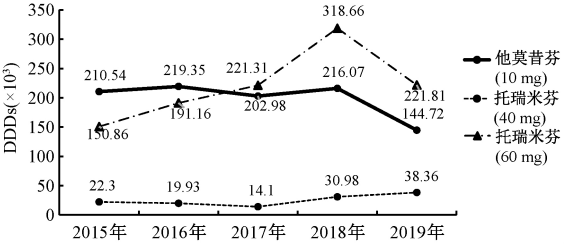


图 3 2015—2019 年上海市 15 家三级甲等医院乳腺癌治疗中他莫昔芬、托瑞米芬的 DDDs 及变化趋势

Fig 3 DDDs and changes of tamoxifen and torremiphen in the treatment of breast cancer in 15 grade III, level A hospitals in Shanghai from 2015 to 2019

6 527 张,占上述 3 项总处方数 10 798 张的 60.45%);其他支付方式的患者更倾向于使用托瑞米芬(基本医疗保险药品目录乙类药品),见表 3。

2.3 乳腺癌治疗中他莫昔芬、托瑞米芬的 DDDs、DDC

查询世界卫生组织药物统计方法整合中心官网可知,他莫昔芬的 DDD 为 20 mg,托瑞米芬为 60 mg^[6]。由此计算两者的 DDDs、DDC,见图 3—4。他莫昔芬的 DDDs 在 2015—2018 年较为稳定,但受其供应状态影响,2019 年其 DDDs 出现明显下降;另一方面,由于单价增长导致其 2019 年的 DDC 出现显著增加,表明患者用药经济负担加重。托瑞米芬的 DDDs 在 2017 年前低于他莫昔芬,之后反超并明显高于后者,反映出临床对于两者选用趋向性改变。托瑞米芬的 DDC 逐年降低,但仍显著高于他莫昔芬,在费用方面不如后者有优势;其中,托瑞米芬 60 mg 规格对患者的经济负担较 40 mg 规格更重,选用时需多加考虑。

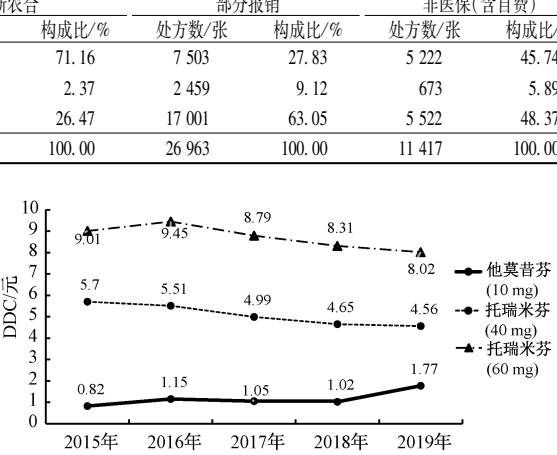


图 4 2015—2019 年上海市 15 家三级甲等医院乳腺癌治疗中他莫昔芬、托瑞米芬的 DDC 及变化趋势

Fig 4 DDC and changes of tamoxifen and torremiphen in the treatment of breast cancer in 15 grade III, level A hospitals in Shanghai from 2015 to 2019

3 讨论

他莫昔芬作为第 1 代 SERM 类药物,早在 1977 年即被美国食品药品监督管理局批准用于围绝经期激素受体阳性的晚期乳腺癌患者的治疗。近年来的研究结果证实,对于绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者,采用他莫昔芬治疗 5~10 年可明显改善生存率,降低死亡风险^[7-9];虽然与标准应用他莫昔

芬 5 年相比,延长治疗后子宫内膜恶性肿瘤累积风险从 1.5% 增至 3.2%,但临床数据提示,对无症状患者进行常规子宫内膜监测并没有明显益处^[10-11]。

托瑞米芬为他莫昔芬氯乙基衍生物,可竞争性地与乳腺癌细胞浆内的雌激素受体结合,进入细胞核内调节 mRNA 和蛋

白质合成,阻止恶性肿瘤细胞增殖分化;相关动物实验结果显示,高剂量托瑞米芬还可发挥非雌激素依赖性抗肿瘤效果^[12]。既往临床研究结果表明,早期、晚期乳腺癌患者应用托瑞米芬与他莫昔芬都具有相似的有效性和安全性^[13-16]。因此,当抗雌激素方案适用时,托瑞米芬可作为他莫昔芬的合理替代品。

一项关于不同基因亚型中国女性乳腺癌患者应用他莫昔芬与托瑞米芬获益比较的临床研究结果提示,托瑞米芬可能对于特定患者具有一定的治疗优势。在 50 例 CYP2D6 * 10T/T 基因型患者中,托瑞米芬组患者的 5 年无病生存率显著高于他莫昔芬组(90.9%与 67.9%比较, $P=0.031$);而在其余 170 例 CYP2D6 * 10C/C 或 C/T 基因型患者中,托瑞米芬组、他莫昔芬组患者 5 年无病生存率的差异无统计学意义(89.2%与 85.1%比较, $P=0.188$)^[17]。一些较小样本的临床研究偶有提及托瑞米芬组患者骨折发生率较高,而血脂相关指标改善情况较好^[18-19]。另外,虽然托瑞米芬总体药品不良反应发生率与他莫昔芬相当,但有 Meta 分析结果表明,常规剂量托瑞米芬在血栓事件、消化系统不良反应、月经失调以及发热伴或不伴寒战等发生率方面均优于他莫昔芬,在用药选择时可参考^[20]。

本研究结果显示,近年来他莫昔芬处方数构成比逐年降低,托瑞米芬已取代他莫昔芬成为上海市三级甲等医院乳腺癌治疗中选用最多的 SERM 类药物,但其在医保给付和 DDC 方面不具有优势,临床推荐用药时,需结合患者情况,综合考虑各方因素,不可随波就势。本研究中,托瑞米芬 40 mg 规格虽然在 DDC 方面明显优于 60 mg 规格,但其处方数及销售金额远低于后者,具体原因有待进一步调查分析。另外,本研究尚存在不足之处,如涉及药物种类较少、患者可能存在联合用药以及对经济负担的解释具有一定局限性等,在后续工作中将扩大数据调取范围,全面、深入分析各类乳腺癌内分泌治疗药物在临床应用的有效性、安全性及经济性。药师在日常工作中可建立长期随访机制,做好患者用药教育及不良反应监测,在促进合理用药的同时获取真实世界数据,为临床治疗决策提供理论支持及参考。

参考文献

[1] The International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today; Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages [EB/OL]. [2021-02-04]. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0.

[2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-679.

[3] 张敏璐, 彭鹏, 吴春晓, 等. 2008—2012 年中国肿瘤登记地区女性乳腺癌发病和死亡分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(4): 315-320.

[4] 潘祺琦, 赵萍. 2013—2015 年南京地区 34 家医院乳腺癌内分泌治疗药物利用分析 [J]. 重庆医学, 2018, 47(5): 667-670.

[5] 孙维佳. 2015—2017 年七省市 79 家医院抗结核药应用分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(8): 981-984.

[6] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology. ATC/DDD Index 2021 [EB/OL]. (2020-12-17) [2021-02-04]. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

[7] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial [J]. Lancet, 2013, 381(9869): 805-816.

[8] Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years [J]. N Engl J Med, 2017, 377(19): 1836-1846.

[9] Love RR, Baum M, Love SM, et al. Clinical practice to address tamoxifen nonadherence [J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 184(3): 675-682.

[10] Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy [J]. Br J Surg, 2018, 105(9): 1098-1106.

[11] 李羽禾, 何玥, 杨淑丽, 等. 乳腺癌术后服用他莫昔芬对子宫内膜的影响研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(8): 900-904.

[12] 陈艳, 李东锋. 抗雌激素类药物在乳腺癌治疗中的疗效分析 [J]. 中国处方药, 2017, 15(4): 92-93.

[13] International Breast Cancer Study Group, Pagani O, Gelber S, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93 [J]. Ann Oncol, 2004, 15(12): 1749-1759.

[14] Mao C, Yang ZY, He BF, et al. Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(7): CD008926.

[15] Lewis JD, Chagpar AB, Shaughnessy EA, et al. Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer [J]. Cancer, 2010, 116(10): 2307-2315.

[16] Hong J, Huang J, Shen L, et al. A prospective, randomized study of Toremifene vs. tamoxifen for the treatment of premenopausal breast cancer: safety and genital symptom analysis [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 663.

[17] Lan B, Ma F, Chen S, et al. Toremifene, rather than tamoxifen, might be a better option for the adjuvant endocrine therapy in CYP2D6 * 10T/T genotype breast cancer patients in China [J]. Int J Cancer, 2018, 143(10): 2499-2504.

[18] Holli K, Finnish Breast Cancer Group. Tamoxifen versus toremifene in the adjuvant treatment of breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2002, 38(Suppl 6): S37-S38.

[19] 金利丹. 他莫昔芬和托瑞米芬对乳腺癌患者肝功能及血脂的影响 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.

[20] 兰瑛, 胡蝶, 何琴. 托瑞米芬对比他莫昔芬治疗乳腺癌安全性的系统评价 [J]. 中国药房, 2017, 28(3): 360-364.

(收稿日期: 2021-02-04)