

T/CMEAS

团 体 标 准

T/CMEAS XXXX—XXXX

药品说明书外用法证据分级与推荐意见 决策体系与流程

（征求意见稿）

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

中国医药教育协会 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 药品说明书外用法证据分级与推荐意见决策体系	1
5 药品说明书外用法证据分级与推荐意见决策流程	2
附录 A（资料性） 药品说明书外用法证据分级与推荐意见决策流程图	5
附录 B（资料性） 证据等级及推荐意见评价指标分级依据	6
附录 C（资料性） EM 药品说明书外用法专家评价表	7
参考文献	8

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由河南省人民医院、中国医药教育协会药学服务专业委员会提出。

本文件由中国医药教育协会归口。

本文件起草单位：河南省人民医院、中南大学湘雅三医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、浙江大学附属第一医院、东南大学附属中大医院、首都医科大学附属北京朝阳医院、北京大学第一医院、山东省立医院、四川省医学科学院·四川省人民医院、南京理工大学循证社会科学与健康研究中心、上海市第一人民医院、北京大成（郑州）律师事务所、西安市胸科医院、河南中医药大学人民医院（郑州人民医院）、郑州大学第一附属医院、郑州大学第二附属医院、郑州大学第三附属医院（河南省妇幼保健院）、郑州大学第五附属医院、河南省儿童医院、河南科技大学第一附属医院、河南大学淮河医院、郑州市第三人民医院、郑州市第七人民医院、郑州市第九人民医院、郑州市中心医院、平煤神马医药集团总医院、洛阳市中心医院、新乡医学院第一附属医院、许昌市中心医院、洛阳市妇幼保健院、信阳市中心医院。

本文件主要起草人：陈楠、左笑丛、刘东、赵青威、邵华、安卓玲、赵宁、沈承武、边原、拜争刚、高君伟、马宗瑞、熊朝刚、杨庆宇、周玉冰、张旭东、王雷、冀建伟、任艳丽、赵杨、张胜男、娄朝晖、张永州、王会品、杨玉玲、李方、何勳、蔡薇薇、尹锋、邓智建、赵亮、靳蓉、胡伟、方圆、徐玲、华之卉、刘秀梅、石迎迎、张明月。

药品说明书外用法证据分级与推荐意见 决策体系与流程

1 范围

本文件规定了药品说明书外用法的证据分级与推荐意见的决策体系和决策流程。

本文件适用于指导医疗机构进行药品说明书外用法的循证评价,同时也适用于行政主管部门制定药品说明书外用法相关管理规范、研究机构制定药品说明书外用法指南或专家共识提供循证评价方法学参考。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

药品说明书 package insert

药品生产企业提供的,经国家药品监督管理部门批准,用以指导安全、合理使用药品的重要信息的法定文件。

3.2

药品说明书外用法 off-label drug use

药品的适应证、适应人群、给药方法、剂量或用药途径等用法超出了国家食品药品监督管理局(NMPH)批准的说明书范围内。

3.3

证据分级 hierarchy of evidence

一种分类法,从研究设计的类型、方法的严谨性、研究结果一致性多个方面,对现有研究证据的质量和可靠性设定的一个分级标准。

3.4

推荐意见 recommendation

针对是否采用药品说明书外用法的可操作性指导建议,形成推荐意见既要基于最新且高质量的循证医学证据、安全性和有效性,同时也要综合考虑患者意愿、经济性、可及和可行性、疾病严重程度等多方面因素,其本质是综合性的参考建议。

4 药品说明书外用法证据分级与推荐意见决策体系

4.1 评价专家组

4.1.1 遴选原则

专家组的组建遵循“代表性、权威性、多学科协同”的原则,成员包括来自多个地区、具备副高级及以上职称且专业覆盖药学、临床医学、循证方法学、法律学及医学伦理学多个领域。

4.1.2 方法学培训

参与药品说明书外用法证据分级与推荐意见的评价专家应熟悉相关评价体系与流程,并在达成专家共识环节之前增设方法学培训。

4.2 证据等级评价

4.2.1 分类评价原则

以药品说明书外用法是否在 Micromedex 数据库中收录为标准，分类进行证据等级评价。

4.2.2 证据等级

从高到低分为4个等级，分别为：1级、2级、3级、4级。

4.3 推荐意见等级评价

4.3.1 分类评价原则

以药品说明书外用法是否在 Micromedex 数据库中收录为标准，分类进行推荐意见等级评价。

4.3.2 推荐意见等级

从高到低分为4个等级，分别为：推荐、大多数情况下推荐、在某些情况下推荐、不推荐。

5 药品说明书外用法证据分级与推荐意见决策流程

5.1 决策流程顺序

药品说明书外用法的证据分级与推荐意见的决策流程顺序依次为：

- a) 构建评价专家组；
 - b) 查阅药品说明书对该用法的收录情况；
 - c) 查阅药品说明书外用法在 Micromedex 数据库的收录情况，分类进行评价。
- 具体详见附录 A。

5.2 查阅药品说明书对该用法的收录情况

查阅国家药品监督管理局批准的药品说明书所记载的药品使用信息，确定拟评价的治疗方案是否为药品说明书外用法。

5.3 按照药品说明书外用法在 Micromedex 数据库收录情况分类进行评价

5.3.1 Micromedex 数据库已收录的药品说明书外用法评价方法

5.3.1.1 证据等级评价

- a) 参照数据库中的 Thomson 证据等级分别对应评级1级、2级、3级和4级，见表1。
- b) 如果药品说明书外用法已在 FDA 说明书中收录，以在 FDA 说明书中收录为主要依据，评为1级。

表1 Micromedex 数据库已收录的药品说明书外用法证据等级

证据等级	Micromedex 数据库分类	含义
1级	Category A	证据基于以下证据：随机对照试验的荟萃分析；多个、设计良好、大规模的随机临床试验
2级	Category B	证据基于以下证据：结论冲突的随机对照试验的荟萃分析；小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验；非随机研究
3级	Category C	非随机研究证据基于以下证据：专家意见或共识；个案报道或系列案例
4级	NO Evidence	没有证据

5.3.1.2 推荐意见等级评价

参照数据库中的 Thomson 推荐意见等级分别对应推荐、多数情况下推荐、某些情况下推荐、不推荐四个等级，见表2。

表2 Micromedex 数据库已收录的药品说明书外用法推荐意见等级

推荐意见等级	Micromedex 数据库分类	含义
推荐	Class I	药物治疗方案已被证实有效，推荐使用。
多数情况下推荐	Category II a	药物治疗方案通常认为是有效的，在大多数情况下推荐使用。
某些情况下推荐	Class II b	药物治疗方案可能有效，在某些情况下推荐使用，但大多数情况下不推荐使用。
不推荐	Class III	不推荐使用。药物治疗方案没有效果，应避免使用。
	Class Indeterminate	不能确定药物治疗方案是否有效。

5.3.2 Micromedex 数据库未收录的药品说明书外用证据等级评价方法

5.3.2.1 证据的检索

系统检索中英文数据库获取与该药品说明书外用证据相关的 RCT、系统评价、观察性研究等医学证据文献；同时检索国外说明书、国内外指南等。

5.3.2.2 分级依据

证据等级评价的分级依据见附录B。

5.3.2.3 二次研究证据的评价方法

参考指南、共识、教材、著作等二次研究进行评价时，需同时参考其引用的原始研究文献，考量证据等级。

5.3.3 Micromedex 数据库未收录的药品说明书外用法的推荐意见等级评价方法

5.3.3.1 推荐意见评价指标

推荐意见的评价指标包括：证据等级、安全性、有效性、临床意义。

5.3.3.2 采用均衡 531 模型进行量化赋分形成推荐意见等级

5.3.3.2.1 均衡 531 模型的指标赋分规则见表 3。

表 3 均衡 531 模型的指标赋分规则

分值	证据等级	安全性	有效性	临床意义
5分	1级	1级	1级	1级
3分	2级	2级	2级	2级
1分	3级	3级	3级	3级
0分	4级	—	4级	—

5.3.3.2.2 依据均衡 531 模型赋分总分值进行推荐意见分级

总分值= 证据等级分值 × 安全性分值 × 有效性分值 × 临床意义分值。

均衡531模型赋分的总分值与推荐意见分级对照表见表4。

表 4 均衡 531 模型赋分的总分值与推荐意见分级对照表

推荐意见分级	均衡531模型赋分的总分值
推荐	药品说明书外用法的证据等级、安全性、有效性、临床意义综合赋值625-135分
多数情况下推荐	药品说明书外用法的证据等级、安全性、有效性、临床意义综合赋值125-27分
某些情况下推荐	药品说明书外用法的证据等级、安全性、有效性、临床意义综合赋值25-1分
不推荐	药品说明书外用法没有证据(证据等级4级) 或治疗无效(有效性4级)

5.3.3.2.3 评价指标的分级方法

推荐意见的评价指标的分级方法见表5。

表 5 评价指标的分级方法

评价指标	评价方式	评价方法	分级方法
证据等级	基于客观	参照证据等级	

评价指标	评价方式	评价方法	分级方法
	循证证据		
安全性	基于客观循证证据	根据《中国超药品说明书用药管理指南(2021)》及《药品不良反应报告和监测管理办法》设定评价指标：药品上市时间、药品严重不良反应发生率、临床使用是否广泛及药品说明书外用安全风险是否已知	客观安全性分级依据
有效性	专家调查法	参考 FAME 评价表设计《EM 药品说明书外用法专家评价表》(见附录 C)，该表将有效性的评价内涵条目化，包含证据等级、安全性等级、临床实践是否获益。评价专家组根据自身临床经验与理论知识依据上述三个条目独立判断药品说明书外用法是否有效，若判定为有效则标记为‘Y’，否则标记为‘N’	根据判定该用法有效的专家人数比进行有效性分级
临床意义	专家调查法	以是否存在有效的替代方案进行分类探讨，本文件中“有效的替代方案”是指说明书获批且与说明书外用法的药品以非联合给药的形式用于临床。当尚无此类替代方案时，该药品说明书外用法治疗方案的临床意义视为1级。若存在该类有效替代方案时，参考 FAME 评价表设计《EM 药品说明书外用法专家评价表》(见附录 C)，该表将临床意义的评价内涵条目化，包含经济性、文化上可接受且在大多数人群和场景中是否可使用、患者意愿、经验能力、疾病是否会影响生活质量或危及生命五个评价条目，评价专家组基于临床经验及理论知识根据条目内涵独立判定，例如药品说明书用法的经济性更优于替代方案则标记“Y”，否则标记“N”	若尚无有效替代方案时，该药品说明书外用法治疗方案的临床意义视为1级。若存在有效替代方案时，根据满足≥3个条目判定结果为“Y”的专家比例进行临床意义分级

5.3.3.3 证据等级及推荐意见评价指标的分级依据

证据等级及推荐意见评价指标的分级依据见附录 B。

附录 A (资料性)

药品说明书外用法证据分级与推荐意见决策流程图

药品说明书外用法证据分级与推荐意见决策流程图见图A.1。

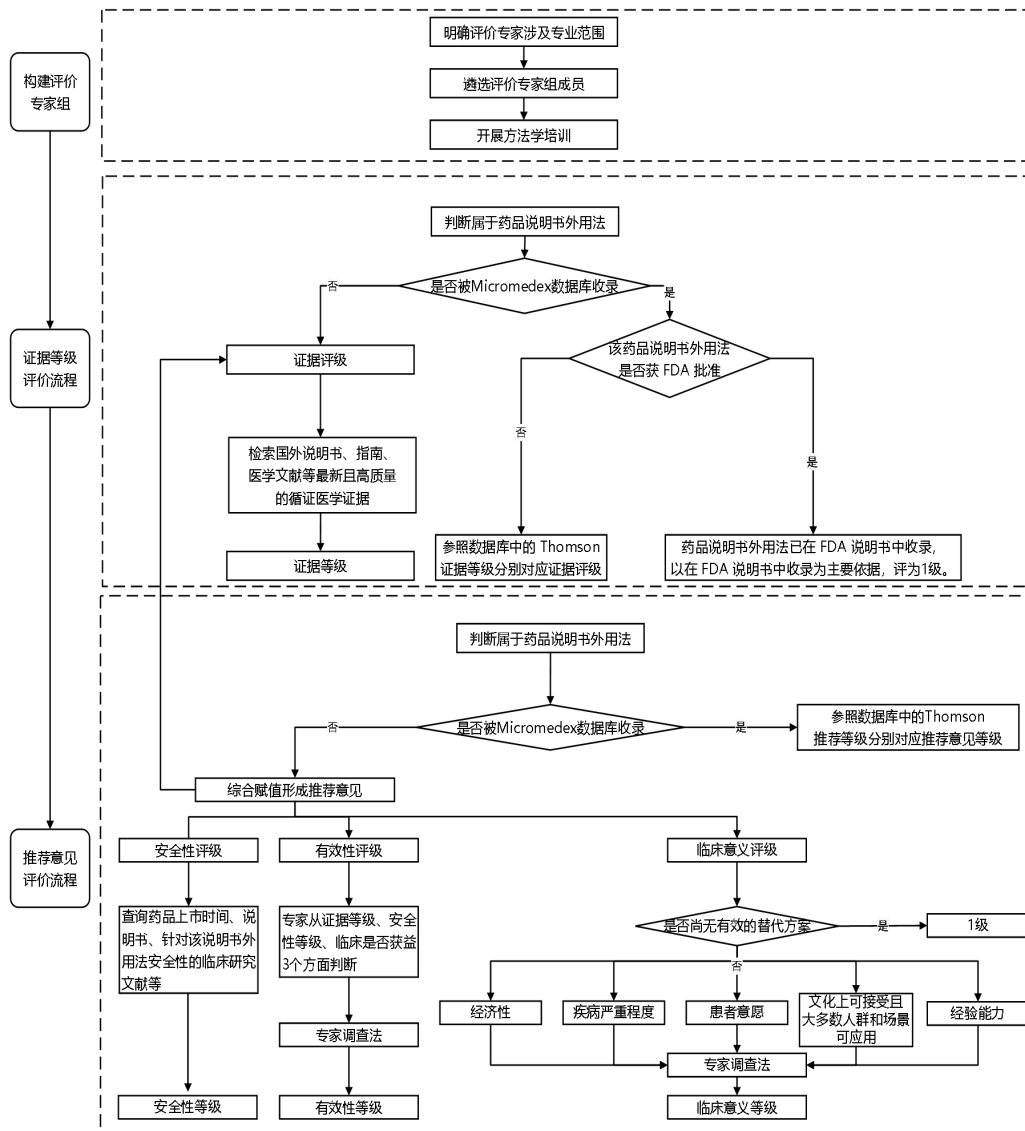


图 A 药品说明书外用法证据分级与推荐意见决策流程

附 录 B
(资料性)

证据等级及推荐意见评价指标分级依据表

证据等级及推荐意见评价指标分级依据表见表B.1。

表 B.1 证据等级及推荐意见评价指标分级依据表

评价指标	1级	2级	3级	4级
证据等级	①美国、日本、欧洲或原研国相同通用名及剂型的药品说明书中已注明的用法 ②国家卫生健康委员会发布的指导原则/指南/技术规范 ③最新版的《中华人民共和国药典临床用药须知》、《马丁代尔药物大典》 ④随机对照试验的荟萃分析；多个、设计良好、大规模的随机临床试验	①国际及国内各级学协会发布的临床诊疗指南、诊疗规范 ②结论冲突的随机对照试验的荟萃分析；小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验；非随机研究)	①国际及国内各级学协会发布的专家共识 ②普通高等教育国家级规划教材、其他教材或专著 ③非随机研究证据基于以下证据：专家意见或共识；个案报道或系列案例)	没有证据
安全性	安全性佳。满足任意一条即可， ①药物上市时间 ≥ 5 年且某一或总体3级及3级以上的药品严重不良反应罕见($\geq 1/10000 \sim 1/1000$)及十分罕见($< 1/10000$) ②临床广泛使用且针对药品说明书外用内容临床研究数据一致提示该药品安全性佳	安全性一般。满足任意一条即可，①药物上市时间 ≥ 5 年且某一或总体3级及3级以上的药品严重不良反应偶见/ $\geq 1/1000 \sim 1/100$) ②临床相对广泛使用且针对药品说明书外用内容临床研究提示该药品安全性存在争议	安全性差或因上市时间短证据不明确。满足任意一条即可， ①药物上市时间 < 5 年 ②某一或总体3级及3级以上的药品严重不良反应常见($\geq 1/100 \sim 1/10$)或十分常见($\geq 1/10$) ③药品说明书不良反应存在致死黑框警告	—
有效性	治疗有效； $\geq 80\%$ 的专家意见表明治疗有效	证据支持有效； $\geq 2/3$ 且 $< 80\%$ 的专家意见表明治疗有效	有效性具有争议； $> 1/3$ 且 $< 2/3$ 的专家意见表明治疗有效	治疗无效； $\leq 1/3$ 的专家意见表明治疗有效
临床意义	临床意义佳； ①尚无说明书获批且与说明书外用非联合给药的替代方案 ②若存在有效替代方案时， $\geq 80\%$ 专家人数意见表明任意3条及以上的条目数为是；	临床意义一般； 若存在有效替代方案时， $> 25\%$ 且 $< 80\%$ 专家人数意见表明任意3条及以上的条目数为是；	临床意义差； 若存在有效替代方案时， $\leq 25\%$ 专家人数意见表明任意3条及以上的条目数为是；	—

附录 C

(资料性)

EM 药品说明书外用专家评价表

EM 药品说明书外用专家评价表见表 C.1。

表 C.1 EM 药品说明书外用专家评价表

评价指标	描述	专家组意见	
		Y	N
有效性	获益（该药品说明书外用治疗方案临床是否获益）		
	存在有效的替代方案，但药品说明书外用治疗方案的经济性是否优于替代方案		
	存在有效的替代方案，但该药品说明书外用治疗方案是否在文化上可接受且在大多数人群和场景中是否可转化、使用		
临床意义	存在有效的替代方案，但该药品说明书外用治疗方案患者是否积极体验		
	存在有效的替代方案，但是否有足够的经验和能力开展该实践		
	该疾病是否会影响患者生活质量或危及生命		
	获益（该药品说明书外用治疗方案临床是否获益）		
	存在有效的替代方案，但药品说明书外用治疗方案的经济性是否优于替代方案		

参考文献

- [1] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2019-08-26) [2023-09-01]. https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [2] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国医师法 [EB/OL]. (2021-08-20)[2024-08-05]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/2021_08/t20210820_313104.html.
- [3] Zuo W, Sun Y, Liu R, et al. Management guideline for the off-label use of medicine in China (2021). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(10):1253-1268.
- [4] 朱迪, 李昊东, 王子君, 等. STAR 指南术语体系 (二): 临床问题确定、证据检索与评价、推荐意见形成 [J]. *协和医学杂志*, 2025, 16(03): 756-764.
- [5] 梁昌昊, 夏如玉, 黄子玮, 等. 共识法在中医临床实践指南及专家共识中的应用及方法学报告特征分析 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(01): 26-34.
- [6] 梁昌昊, 尹冠翔, 王雅琪, 等. 中医药临床实践指南制订和修订中德尔菲法应用的方法流程及建议 [J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(05): 1084-1090.
- [7] 李兴德, 赵玉林, 包金颖, 等. 云南省医疗机构超药品说明书适应证用药专家共识 [J]. *医药导报*, 2023, 42(09): 1265-1269.
-