

· 新技术 · 新方法 ·

NEW TECHNOLOGY AND NEW METHOD



## 基于模型的 meta 分析在药物研发中的应用

韦春香, 何华\*, 柳晓泉\*\*

(中国药科大学药代研究中心, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 基于模型的 meta 分析 (MBMA) 是近年来新提出的一种用于药物研发的定量分析方法, 通过建立药效学模型和统计模型, 合并临床研究, 并引入协变量来考察药物剂量、疗程、基线等因素对疗效的影响, 且基于药效学模型进行不同给药方式或不同严重程度下药效的模拟和预测。MBMA 是药物研发过程中比较药物疗效、制定药物研发决策以及优化给药方案的一个重要工具。简述 MBMA 方法及其特点, 重点介绍近年来国内外有关 MBMA 在药物研发中应用情况, 以期对 MBMA 在药物研发过程中进一步研究与应用提供参考。

**[关键词]** 基于模型的 meta 分析; meta 分析; 协变量; 药效学模型; 统计模型

**[中图分类号]** R311; R96      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 1001-5094 (2018) 03-0187-06

# Model Based Meta-analysis in Drug Development

WEI Chunxiang, HE Hua, LIU Xiaoquan

(Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** Model based meta-analysis (MBMA) is a new type of quantitative analysis method in drug development. It provides statistical models and pharmacodynamics models for integration of clinical trials, investigates the impact of dosage, treatment duration and morbid states on treatment effect by introducing covariates and simulate and predict drug efficacy of different routes of administration and seriousness of disease with pharmacodynamics models. MBMA is an important quantitative tool in drug development for comparing drug efficacy, formulating drug development strategies and optimizing drug regimen. This paper overviewed the methods and characteristics of MBMA, as well as worldwide applications of MBMA in drug development in recent years, so as to provide reference for further study and application of MBMA in drug development.

**[Key words]** model based meta-analysis; meta-analysis; covariate; pharmacodynamics model; statistic model

基于模型的 meta 分析 (model based meta-analysis, MBMA) 是近年来提出的一种新的定量分析方法, 其通过收集足量的临床试验研究数据, 建立纳入协变量的数学模型进行分析<sup>[1-2]</sup>。与传统的 meta 分析相比, MBMA 是一种多因素定量分析方法, 可以提供更丰富、更可靠的信息, 是系统评价药物有效性和安全性的重要工具, 可为药物研发过程中的决策、药物治疗学特

征的描述和给药方案的制定等提供依据。本文将简述 MBMA 方法的一般流程及其特点, 并对近年来 MBMA 在药物研发中的应用情况作重点介绍。

### 1 MBMA 的研究方法

MBMA 是建立在传统的 meta 分析<sup>[3]</sup> 基础之上, 因此两者具有很多相似点。首先, 与传统 meta 分析相似, MBMA 也是基于已有的临床研究; 其次, 两者均是通过对收集临床数据进行统计分析; 最后, 两者的研究目的都是为了解决现阶段临床上存在争议的问题。

MBMA 与 meta 分析之间也有许多不同之处。首先, meta 分析需要包含所有发表的或未发表的文献, 否则最终结果会出现偏倚, 而 MBMA 仅需要收集足量的数据建立统计模型, 并不需要包含所有临床研究; 其次, meta 分析通常忽略所纳入研究的试验间异质性 (比

**接受日期:** 2017-03-28

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No. 81273588, No. 81473274, No. 81503145)

**\* 通讯作者:** 何华, 副教授;

**研究方向:** 药物代谢动力学;

**Tel:** 025-83271260; **E-mail:** huahe\_cpu@cpu.edu.cn

**\*\* 通讯作者:** 柳晓泉, 教授;

**研究方向:** 药物代谢动力学;

**Tel:** 025-83271260; **E-mail:** lxq@cpu.edu.cn

如 2 个治疗方案之间的治疗时程、给药剂量等差异), 而 MBMA 通过加入协变量的方式来消除试验间的异质性; 再次, 传统的 meta 分析通常只对终点疗效进行分析, 无法对整个时间-效应过程进行描述, 而这些正是 MBMA 所能提供的, MBMA 通常由药效学模型和统计学模型构成, 药效学模型主要用于描述效应随时间或剂量的变化、反应药效特征, 而统计学模型用于描述各种变异, 比如试验间的变异、反应药效的变异程度<sup>[4]</sup>; 最后, meta 分析的结果通常以森林图、漏斗图以及文献质量评价图等形式出现, 而 MBMA 的分析结果通常用于模拟和预测。两者之间的研究基础以及应用方向等不同, 导致两者的研究方法出现了一些差异。

MBMA 通过收集某一临床研究足量的试验数据, 以主要自变量建立基础数学模型, 在此基础之上加入协变量, 分析其对因变量的影响, 并从统计学的角度考虑随机效应, 形成最终模型。基于最终确定的模型, 通过改变试验中的影响因素进行模拟分析。MBMA 研究方法的一般流程 (见图 1) 如下:

①明确研究分析目标。与 meta 分析相同, 在 MBMA 分析研究开展之前, 需要制定详细的研究目标, 针对目前临床上存在争议的问题和影响因素提出假设, 确定研究方案。

②文献检索和数据提取。文献检索是 MBMA 研究的基础, 首先, 需要制定合理的文献检索策略和文献纳入与排除的标准, 以保证公正、完整的纳入相同治疗假设的所有研究, 否则, 不足量的文献纳入可能会导致最终模型出现偏差; 其次, 由 2 位研究人员独立进行文献收集和整理, 当 2 位研究人员的检索结果存在差异时, 需要由第 3 位研究人员介入, 直到意见一致, 以确保收集数据的完整性与有效性; 最后, 建立数据集整理试验数据。

③模型的建立与验证。根据收集数据的类型与特征, 建立药效学模型和统计学模型, 并加入协变量考察试验间的异质性。以药效评价为例, 经典的 MBMA 模型见公式 (1)<sup>[5]</sup>:

$$E_{ik(t)} = E_{\text{placebo}} + E_{\text{drug}} + \eta_i^{\text{study}} + \frac{1}{\sqrt{n_{ik}}} \eta_{ik}^{\text{arm}} + \frac{1}{\sqrt{n_{ik}}} \delta_{ik}(t) \quad (1)$$

公式 (1) 中  $E_{ik(t)}$  为第  $i$  个研究第  $k$  组在  $t$  时间下的效应,  $E_{\text{placebo}}$  为安慰剂效应的药效学模型,  $E_{\text{drug}}$  为药物效应的药效学模型, 这 2 个模型需要根据药效与时间、剂量以及相关协变量的特征选择合适的模型, 一般以模

型  $E_{\text{max}}$  最为常见。 $\eta_i^{\text{study}}$  为试验间变异, 试验间变异大小与样本量无关, 主要来源于研究间的异质性, 因此不需要进行样本量校正。 $\eta_{ik}^{\text{arm}}$  和  $\delta_{ik}(t)$  为组别间变异和残差变异, 组别间变异和残差变异大小均与样本量大小有关, 样本量越大, 变异越小, 因此考虑到不同研究的样本量存在差异, 两者均需要样本量校正 (分别用这 2 种变异乘以  $1/\sqrt{n_{ik}}$ )。但是, 很多时候无法同时获得各个变异的估算值, 此时需要对变异进行简化, 例如在某项研究中可将组间变异删除, 只考虑研究间变异和残差变异<sup>[4]</sup>。一般而言, 只保留试验间变异和残差变异对参数估计影响较小<sup>[6]</sup>。试验间变异通常以指数型或加和型的方式引入药效学模型参数中<sup>[4]</sup>, 以模型为例, 具体如下:

$$\text{指数型: } E_i = \frac{(E_{\text{max}} \cdot \exp(\eta_{1,i})) \cdot \text{Dose}}{(\text{ED}_{50} \cdot \exp(\eta_{2,i})) + \text{Dose}} \quad (2)$$

$$\text{加和型: } E_i = \frac{(E_{\text{max}} + \eta_{1,i}) \cdot \text{Dose}}{(\text{ED}_{50} + \eta_{2,i}) + \text{Dose}} \quad (3)$$

公式 (2) 和 (3) 中,  $E_i$  为第  $i$  个研究的药效典型值,  $\eta_{1,i}$  和  $\eta_{2,i}$  分别为药效学参数  $E_{\text{max}}$  和  $\text{ED}_{50}$  的试验间变异。若符合以 0 为中心的对数正态分布, 则以指数型加入模型中; 若符合以 0 为中心的正态分布, 则以加和型引入模型中。

考察协变量对药效学参数的影响, 可以通过如下形式引入到模型中:

$$P_i = P_{\text{typical}} + \theta \cdot \text{covariate}_i \quad (4)$$

公式 (4) 中,  $P_i$  为第  $i$  个研究的药效学参数,  $P_{\text{typical}}$  为药效学参数典型值,  $\theta$  为协变量对药效学参数的影响。如果某个协变量的加入使得药效学参数改变较大, 则表明该协变量对模型参数有显著影响, 应保留在模型中。

对最终药效学模型的验证通常有内部验证和外部验证<sup>[7]</sup> 2 种方法, 内部验证通常采用拟合优度检验 (goodness of fit test, GOF)、可视化预测检验<sup>[8]</sup> (visual predict check, VPC) 和敏感性分析 (sensitivity analysis), 而外部验证需要符合纳入条件的额外临床研究数据, 通过比较最终模型的预测值与实测值之间的吻合程度评价模型的合理性。

④改变模型中的试验条件进行模拟分析。当最终药效学模型确定以后, 可通过改变实验条件来模拟不同的实验结果, 为给药方案的制定、药效评估、个体化给药以及药物研发过程中的决策提供依据。

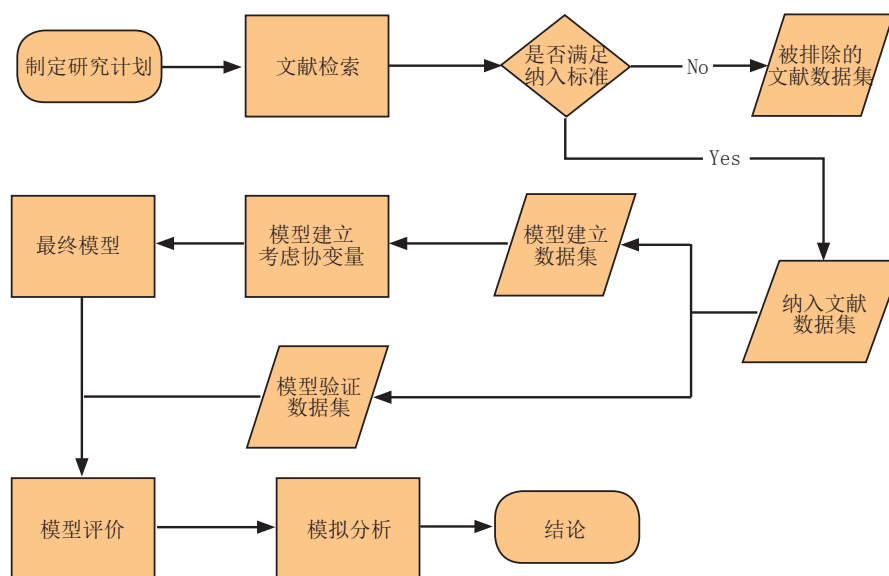


图 1 MBMA 研究方法的一般流程  
Figure 1 Flowchart of MBMA studies

## 2 MBMA 的特点

MBMA 属于定量药理学 (pharmacometrics) 范畴, 在新药临床评价中起重要作用, 常被药品监管部门用于评价药物的安全性、有效性<sup>[9]</sup>。相比于传统的 meta 分析, MBMA 具有如下优势: 1) 可以利用多个研究中的时程数据, 相比于 meta 分析只比较治疗终点的疗效<sup>[10]</sup>, 提高了数据的利用率和结果的可靠性; 2) 通过建立数学模型, 定量描述药物的特征, 更精确地描述药物效应的时程变化; 3) 通过加入协变量的方式化解了传统 meta 分析所不能解决的试验间异质性, 比直接合并实验结果进行统计更为可靠, 比如疾病初始状态的严重程度会影响到量效关系中的  $E_{max}$ , 考虑疾病初始状态的严重程度使得药物效应得到更精确的描述; 4) 基于 MBMA, 还能进一步模拟预测<sup>[11]</sup>, 模拟不同试验条件下药物特征, 使 MBMA 的应用得到延伸, 可用于预测药物治疗长期效应、优化剂量选择和制定个体化给药方案。

## 3 MBMA 在药物研发中的应用

MBMA 是近年来新提出的定量研究方法, 目前 MBMA 的研究 (见表 1) 并不多, 但随着研究的不断深入, 在未来会得到更多的认可。目前已发表的研究主要用于描述药物量效关系、制定研发决策以及制定临床研究方案等。MBMA 在药物研发过程的关键步骤发挥重要作用, 可以更好地解释药物的安全性和有效性, 其应用包括如下方面: 1) 比较 2 个同类型临床方案的

疗效, 为临床用药提供依据; 2) 通过与新兴的或现有的治疗方案对比, 来执行新化合物在研发过程中的决策; 3) 通过量效关系优化给药剂量, 制定个体化给药方案; 4) 其他, 例如单个药物的疗效分析, 评估影响疗效的因素及预测疾病进程等。

表 1 近年来有关 MBMA 在药物研发中应用情况

Table 1 Recent applications of MBMA in drug development

研究类型	研究目的	参考文献
方案设计	建立 Apomine 药动学特征模型并制定合理的给药方案	[12]
	预测拉坦前列素治疗青光眼给药最佳时间点	[13]
	茚达特罗治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) 的剂量优化方案	[14]
研发决策	评估 gemcabene 的降脂疗效并作出药物研发决策	[15]
	评估肿瘤大小与生存时间用于临床药物研发决策	[16]
	评估药物康纳单抗在痛风治疗中的疗效并作出研发决策	[17]
疗效比较	二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂药物治疗糖尿病疗效的比较	[18]
	西格列汀与利拉利汀对糖尿病的疗效比较	[19]
	依立曲坦与舒马曲坦治疗偏头痛的疗效比较	[20]
	类风湿关节炎药物的疗效比较	[21]
	种族差异对瑞舒伐他汀疗效的比较	[22]
其他	别嘌醇与非布司他治疗痛风的疗效比较	[23]
	大豆异黄酮对更年期潮热的疗效分析	[24]
	探索影响用药依从性的因素	[25]
	评估阿尔茨海默病的疾病进程以及寻找影响疾病进程的因素	[26]
	评估并预测阿尔茨海默病的疾病进程	[27]

### 3.1 用于比较 2 种给药方案的疗效

MBMA 在药物研发中最常见的应用, 就是对比 2 个缺乏直接比较的临床治疗方案之间的疗效差异。目前在新药研发过程中已不再仅仅满足于开发“me too”类新药(即模仿性创新药)<sup>[28]</sup>, 药物研发人员需要明确新化合物与目前临床上标准治疗方案之间的差异, 包括其有效性和安全性。此外, 随着同类型药物在临床上应用的增加, 医生以及临床药师需要在同类药物中选择最适合患者特征的一种治疗方案。药物研发中新提出的定量工具 MBMA 通过建立药效学和统计学模型, 分别描述 2 种方案的剂量-时间-效应之间内在关系, 再进行疗效比较。用 MBMA 对 2 种药物效应研究可了解药物效应的动态变化过程, 有利于阐述药物的效应机制以及指导临床合理用药。

例如 Gross 等<sup>[19]</sup>运用 MBMA 对比 2 种 DPP-4 抑制剂(经典药物西格列汀和新药利拉利汀)在 2 型糖尿病中的治疗效果, 即通过 MBMA 建立时程统计模型, 分别描述 2 种抑制剂对 2 型糖尿病的时程作用。该模型建立的大致流程如下: 从数据库中分别收集西格列汀与利拉利汀单用治疗 2 型糖尿病的随机双盲对照组临床试验, 采用马尔科夫链蒙特卡罗模型对收集的数据进行拟合, 得到效应指标糖化血红蛋白(HbA1c)关于用药时间、用药剂量、是否有洗脱期(washout period)以及用药前 HbA1c 水平的药效学方程, 模型采用内部验证。当药效学模型确定后, 分别用于模拟西格列汀和利拉利汀在 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平处于 8% 时的治疗情况。结果表明, 西格列汀在最大剂量 100 mg 与利拉利汀在 5 mg 时对 2 型糖尿病的疗效并无差异。这种情况下药物选择需要基于患者其他的临床特征, 比如西格列汀的主要排泄方式为肾脏<sup>[29]</sup>, 而利拉利汀为胆汁和肠道<sup>[30]</sup>, 那么对于肾功能损坏的糖尿病患者就可以选择利拉利汀, 不需要进行剂量调整同时能取得相同水平的降血糖效应。

再如孙谊等<sup>[23]</sup>采用 MBMA 方法, 比较非布司他与别嘌醇对痛风患者血尿酸下降应答率的影响。基于最终药效学模型进行仿真, 对别嘌醇和非布司他的患者应答率随时间、剂量的变化规律做进一步探讨, 发现非布司他相较于别嘌醇能更加迅速地达到稳态血药浓度, 应答率更高且副反应更少<sup>[31]</sup>, 所建立的模型对临床用药及新型降尿酸药物的研发有一定的指导意义。

临床治疗方案的两两比较的金标准是临床随机双

盲对照试验, 但这种方法耗时, 成本高且执行起来比较困难。因此, 如上 2 个例子所述, 当 2 种治疗方案缺乏头对头临床试验比较时, 无法对 2 种治疗方案直接进行评估, 选择 MBMA 建立时程模型就提供了一种快速有效的间接定量比较方法。当 2 种治疗方案之间并无疗效差异时, 临床可结合药物的体内特点以及患者特征进行选择; 当 2 种方案之间有疗效差异时, 可结合剂量-时间-效应关系进行对比, 进一步探讨造成 2 种治疗方案出现差异的可能原因, 比如达峰时间、达峰水平上的差异等。

### 3.2 用于临床治疗方案的设计

临床上治疗方案的设计需要确定给药时辰、给药剂量、给药间隔时间等。以往治疗方案在制定时大多采用假设-检验或统计学上的对比, 很少有严格选定最小有效剂量、最优剂量或最大剂量的依据, 而仅仅增加试验组数的方法并不可行。为了克服这一方法上的局限性, 合并多个临床试验建立剂量-效应模型来制定合理的临床治疗方案就显得尤为重要。

有研究报道称, 拉坦前列素的药效受给药时间点的影响, Luu 等<sup>[13]</sup>采用 MBMA 法综合之前的报道制定拉坦前列素的治疗方案, 基于眼内压的生理节律和利用拉坦前列素治疗 24 h 眼内压曲线, 验证了拉坦前列素在晚上给药的药效会明显好于晨间给药, 并预测了最佳的给药时间点。结果证实, 给药时间点会影响拉坦前列素对眼内压的疗效, 并强调在青光眼的临床试验设计以及临床治疗时需要考虑给药时间点这一因素。再如 Renard 等<sup>[14]</sup>利用 MBMA 寻找茛达特罗(8.75~600  $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ )应用于 COPD 的最优化剂量时, 建立了剂量-效应模型, 最终确定茛达特罗治疗 COPD 的最小有效剂量为 75  $\mu\text{g}$ , 且 150 和 300  $\mu\text{g}$  剂量时茛达特罗的疗效对于严重的 COPD 患者疗效更佳。

### 3.3 用于药物研发决策的制定

基于模型的药物研发在某种程度上能代替传统的经验药物研发, 在 II 期临床试验前提供一个“Go/No-Go decision”(G/NG)的临床决策, 同时描述量效关系为后期临床试验的给药方案提供依据<sup>[11]</sup>。用模型描述临床试验新药的临床表现, 包括药物的安全性、耐受性以及药物效应, 在很大程度上加速了药物的临床研发决策。

Mandema 等<sup>[15]</sup>制定了降血脂药物 gemcabene 在 II a 期临床试验结束后是否继续研发的决策, 通过 MBMA 建立剂量效应模型描述 gemcabene 的降脂药

效、副反应、耐受性以及心血管事件的减少率, 并与其他经典的降脂药物如他汀类进行比较。研究发现, gemcabene 与他汀类药物相比没有显著增加降脂疗效, 且在与他汀类药物联用时发生药物相互作用而降低降脂疗效。MBMA 研究结果提示, 与备选方案相比较, 降血脂药物 gemcabene 并不具备继续研发的价值, 从而停止了 gemcabene 的药物研发。

新药研发的周期较长且成功率较低, 特别是抗肿瘤药物的成功率大概只有 5%。因此, 美国 FDA 呼吁应用模型定量分析已有的临床试验研究, 为药物进一步研发提供决策依据<sup>[32]</sup>。Wang 等<sup>[16]</sup>运用 MBMA 描述非小细胞肺癌 (NSCLC) 中风险因子、肿瘤大小与生存率之间的关系, 用于协助抗肿瘤药物的早期临床决策。通过 MBMA 建立 Cox 比例风险模型 (Cox's proportional hazards model), 评估影响肿瘤预后的 11 种风险因子, 用于预测患者的生存时间, 并确定了用药初期肿瘤大小、脑皮层电图评分以及 8 周时肿瘤大小能很好地预测患者的生存时间; 同时建立指数衰减和线性增长混合模型描述肿瘤大小的动态生长曲线。该模型有助于临床筛选新化合物、模拟抗 NSCLC 药物的临床表现以及优化实验设计, 加速了抗肿瘤药物的研发进程。

### 3.4 在药物研发中的其他应用

MBMA 在其他方面的应用有探索疾病进程、寻找影响疾病进程的因素以及评价药物疗效等。Assawa-suwannakit 等<sup>[25]</sup>通过 MBMA 分别探索了影响人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染患者和高血压患者用药依从性的影响因素, 发现随着年龄和疾病的严重程度的增加, 患

者依从性会增加; 而给药方案中用药越频繁, 患者依从性反而会降低。Ito 等<sup>[26]</sup>和 Rogers 等<sup>[27]</sup>应用 MBMA 评估了阿尔茨海默病的疾病进程与时间、载脂蛋白 E4 (apolipoprotein E4, ApoE4) 水平、年龄和性别之间的关联, 并探索影响疾病进程的影响因素。

以上对于 MBMA 在药物研发中应用的总结可见, MBMA 研究已经渗透到药物研发中的疗效比较、决策制定以及方案制定等领域, 成为药物研发过程可靠的定量工具。但因其实施的难度和药企保护商业机密的需要, 目前国内外发表的 MBMA 应用研究类文章并不多, 随着 MBMA 分析方法的不断完善和普及, 其必将成为药物研发过程中一个不可或缺的定量分析方法。

## 4 结语

MBMA 基于已有的临床研究, 通过加入协变量的方法合并足量的临床实验数据, 建立药效学模型和统计学模型, 对临床上一些存在争议的问题提供定量依据。MBMA 能解决传统 meta 分析所不能解决的试验间异质性, 可以定量描述量效关系, 并评估协变量对疗效的影响。因此, MBMA 是一个在药物研发过程中用于剂量选择、实验设计、产品定位、产品授权以及早期临床药物研发决策制定的重要工具。随着对 MBMA 的应用、优点与限制的不断深入了解, 临床药理学家、统计学家、临床医生以及监管部门合理利用 MBMA 作为药物研发过程中的定量决策工具, 将有助于提高药物研发的效率。

## [参考文献]

- [1] Mandema J W, Salinger D H, Baumgartner S W, et al. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(6): 828-835.
- [2] Mould D R. Model-based meta-analysis: an important tool for making quantitative decisions during drug development[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(3): 283-286.
- [3] Cheung M W, Vijayakumar R. A guide to conducting a meta-analysis[J]. *Neuropsychol Rev*, 2016, 26(2): 121-128.
- [4] 李禄金, 杨继刚, 吴郡一, 等. 基于模型的 Meta 分析建立疗效尺度的应用研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(8): 915-920.
- [5] 汪沉, 李禄金, 杨娟, 等. 基于模型的 Meta 分析方法及评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(7): 847-850.
- [6] Ahn J E, French J L. Longitudinal aggregate data model-based meta-analysis with NONMEM: approaches to handling within treatment arm correlation[J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2010, 37(2): 179-201.
- [7] Brendel K, Comets E, Laffont C, et al. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide[J]. *Pharm Res*, 2006, 23(9): 2036-2049.
- [8] Largajolli A, Bertoldo A, Campioni M, et al. Visual predictive check in models with time-varying input function[J]. *AAPS J*, 2015, 17(6): 1455-1463.
- [9] Lalonde R L, Kowalski K G, Hutmacher M M, et al. Model-based drug development[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(1): 21-32.
- [10] Trikaalions T A, Salanti G, Zintzaras E, et al. Meta-analysis methods[J]. *Adv Genet*, 2008, 60(4): 311-334.

- [11] Dodds M G, Salinger D H, Mandema J, *et al.* Clinical trial simulation to inform phase 2: comparison of concentrated vs. distributed first-in-patient study designs in psoriasis[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2(7): 1-9.
- [12] Bonate P L, Floret S, Bentzen C. Population pharmacokinetics of APOMINE: a meta-analysis in cancer patients and healthy males[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 58(2): 142-155.
- [13] Luu K T, Raber S R, Nickens D J, *et al.* A model-based meta-analysis of the effect of latanoprost chronotherapy on the circadian intraocular pressure of patients with glaucoma or ocular hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(4): 421-425.
- [14] Renard D, Looby M, Kramer B, *et al.* Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches[J]. *Respir Res*, 2011, 12(1): 68-71.
- [15] Mandema J W, Hermann D, Wang W, *et al.* Model-based development of gemcabene, a new lipid-altering agent[J]. *AAPS J*, 2005, 7(3): E513-E522.
- [16] Wang Y, Sung C, Dartois C, *et al.* Elucidation of relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer patients can aid early decision making in clinical drug development[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(2): 167-174.
- [17] Demin I, Hamrén B, Luttringer O, *et al.* Longitudinal model-based meta-analysis in rheumatoid arthritis: an application toward model-based drug development[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(3): 352-359.
- [18] Gibbs J P, Fredrickson J, Barbee T, *et al.* Quantitative model of the relationship between dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibition and response: meta-analysis of alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin efficacy results[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(10): 1494-1505.
- [19] Gross J L, Rogers J, Polhamus D, *et al.* A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications: an example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(3): e001844.
- [20] Mandema J W, Cox E, Alderman J. Therapeutic benefit of eletriptan compared to sumatriptan for the acute relief of migraine pain—results of a model-based meta-analysis that accounts for encapsulation[J]. *Cephalgia*, 2005, 25(9): 715-725.
- [21] Mandema J W, Gibbs M, Boyd R A, *et al.* Model-based meta-analysis for comparative efficacy and safety: application in drug development and beyond[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(6): 766-769.
- [22] Yang J, Li L J, Wang K, *et al.* Race differences: modeling the pharmacodynamics of rosuvastatin in Western and Asian hypercholesterolemia patients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(1): 116-125.
- [23] 孙谊, 李良, 周田彦, 等. 基于模型的荟萃分析比较非布索坦与别嘌醇在痛风患者中的尿酸下降应答率的影响 [J]. *药学报*, 2014, 49(12): 1674-1683.
- [24] Li L, Lv Y, Xu L, *et al.* Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(4): 593-604.
- [25] Assawasuwannakit P, Braund R, Duffull S B. A model-based meta-analysis of the influence of factors that impact adherence to medications[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40(1): 24-31.
- [26] Ito K, Ahadieh S, Corrigan B, *et al.* Disease progression meta-analysis model in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2010, 6(1): 39-53.
- [27] Rogers J A, Polhamus D, Gillespie W R, *et al.* Combining patient-level and summary-level data for Alzheimer's disease modeling and simulation: a beta regression meta-analysis[J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2012, 39(5): 479-498.
- [28] Boucher M, Bennetts M. The many flavors of model-based meta-analysis: part I-introduction and landmark data[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5(2): 54-64.
- [29] Thoms M C, Paldánus P M, Ayyagari R, *et al.* Systematic literature review of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment[J]. *Diabetes*, 2016, 7(3): 1-16.
- [30] Ito H, Abe M, Antoku S, *et al.* Comparison of the antidiabetic effects of linagliptin among groups with a normal renal function and a mild or severe renal impairment-retrospective observation study of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(3): 289-296.
- [31] Singh J A, Akhras K S, Shiozawa A. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U.S. managed care cohort[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 120.
- [32] Moreno L, Pearson A D. How can attrition rates be reduced in cancer drug discovery?[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2013, 8(4): 363-368.