

WAQQAS AFIF

M.D.



Le Dr Waqqas Afif est professeur agrégé de médecine dans la division de gastro-entérologie et la division d'épidémiologie clinique. Il a terminé ses études de médecine (2003), de médecine interne et de gastro-entérologie à l'Université McGill et a effectué un stage de perfectionnement en MII à la Mayo Clinic de Rochester, MN. Il est retourné à McGill pour obtenir une maîtrise en sciences (épidémiologie). Il est directeur du centre de gastro-entérologie de l'Hôpital général de Montréal et directeur de la recherche du Centre des MII de l'Université McGill.

Affiliations :

Centre pour les maladies intestinales inflammatoires, Division de gastro-entérologie, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, Québec

ARTI WONGCHA-UM

M.D.



Le Dr Arti Wongcha-um est résident en gastro-entérologie et hépatologie à l'Université McGill, au Canada. Après avoir obtenu son diplôme de médecine à l'université de Southampton, il a suivi une formation en médecine interne et est devenu membre du Royal College of Physicians (Londres, Royaume-Uni). Il a un large éventail d'intérêts cliniques et de recherche dans le domaine de la gastro-entérologie, et a fait des présentations lors de conférences locales et internationales.

Affiliations :

Centre pour les maladies intestinales inflammatoires, Division de gastroentérologie, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, Québec

Pharmacovigilance thérapeutique des agents biologiques dans un contexte de maladie intestinale inflammatoire : dans quelle direction allons-nous?

Introduction

Les agents biologiques ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies intestinales inflammatoires (MII), qu'il s'agisse de la colite ulcéreuse (CU) ou de la maladie de Crohn (MC). Il existe plusieurs classes d'agents biologiques utilisés pour traiter les MII, notamment les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF, l'intégrine, l'IL12/23 et l'IL-23. Malgré l'efficacité des anti-TNF, environ 30 % des patients sont des non-répondeurs primaires (NRP) et 50 % perdent la réponse au fil du temps (perte de réponse secondaire [PRS])¹. La pharmacovigilance thérapeutique est un outil permettant d'optimiser la posologie des médicaments biologiques en mesurant les concentrations minimales de médicaments et les anticorps anti-médicaments (AAM). Les concentrations de médicaments sont positivement corrélées aux bienfaits thérapeutiques, mais des questions subsistent quant à savoir comment, quand et pour qui effectuer une pharmacovigilance thérapeutique. La mise en œuvre est entravée par plusieurs facteurs tels que les variations des cibles optimales des médicaments, les différents types de tests de détection des médicaments, la pharmacocinétique individuelle et la gravité de la maladie. Au cours des dernières années, divers groupes d'experts ont fourni des lignes directrices sur la pharmacovigilance thérapeutique réactive pour les traitements anti-TNF; cependant, les connaissances sur le rôle de la pharmacovigilance thérapeutique proactive, ainsi que de la pharmacovigilance thérapeutique réactive pour les produits biologiques non anti-TNF, sont encore lacunaires. La déclaration de consensus d'experts la plus récente et la plus complète, publiée dans l'*American Journal of Gastroenterology* (AJG), a tenté de combler cette lacune en préconisant l'utilisation de la pharmacovigilance thérapeutique réactive pour les médicaments anti-TNF, ainsi que de la pharmacovigilance thérapeutique proactive dans certains scénarios¹.

Cibles de concentration biologique et pharmacocinétique

De nombreuses études sur le lien exposition-réponse ont montré que des concentrations de médicaments

biologiques plus élevées sont associées à de meilleurs résultats thérapeutiques pour les patients atteints de MII, tant au cours de la période d'induction que de la période de rémission¹. Les seuils à atteindre varient en fonction des différents résultats thérapeutiques étudiés (c.-à-d. rémission clinique, biochimique, endoscopique ou histologique), des concentrations plus élevées étant généralement associées à des critères d'évaluation plus stricts¹. Les données les plus nombreuses portent sur les médicaments anti-TNF, en particulier l'infliximab et l'adalimumab. Par exemple, l'étude prospective PANTS a montré que des concentrations d'infliximab de $> 7 \mu\text{g/mL}$ et des concentrations d'adalimumab de $> 12 \mu\text{g/mL}$ ont été associées à une rémission aux semaines 14 et 54². Les caractéristiques d'une charge de morbidité élevée, telles que la CU aiguë grave et la MC fistulisante (périanale), nécessitent probablement des seuils encore plus élevés³.

Il existe une variabilité inter- et intra-individuelle significative dans la pharmacocinétique des médicaments biologiques, en particulier des anti-TNF. Les covariables liées au patient qui sont associées à une augmentation de la clairance sont le sexe masculin, l'augmentation du poids corporel, l'immunogénicité et l'augmentation de la charge inflammatoire. L'immunogénicité augmente en l'absence de médicaments immunosuppresseurs concomitants, d'administration intraveineuse des médicaments (par rapport à l'administration sous-cutanée), de facteurs génétiques (porteur d'un HLA-DQA1*05) et, surtout, de médicaments anti-TNF (par rapport à d'autres médicaments biologiques)^{4,5}. Le concept de charge inflammatoire accrue peut être défini par une maladie évolutive grave sur le plan clinique, biochimique (augmentation de la protéine C réactive ou de la calprotectine fécale [CPF] et diminution de l'albumine) ou endoscopique, et est particulièrement important dans le cadre d'une pharmacovigilance thérapeutique proactive.

Pharmacovigilance thérapeutique réactive

La pharmacovigilance thérapeutique réactive est réalisée dans le contexte d'un NRP, d'une réponse partielle ou d'une perte de réponse

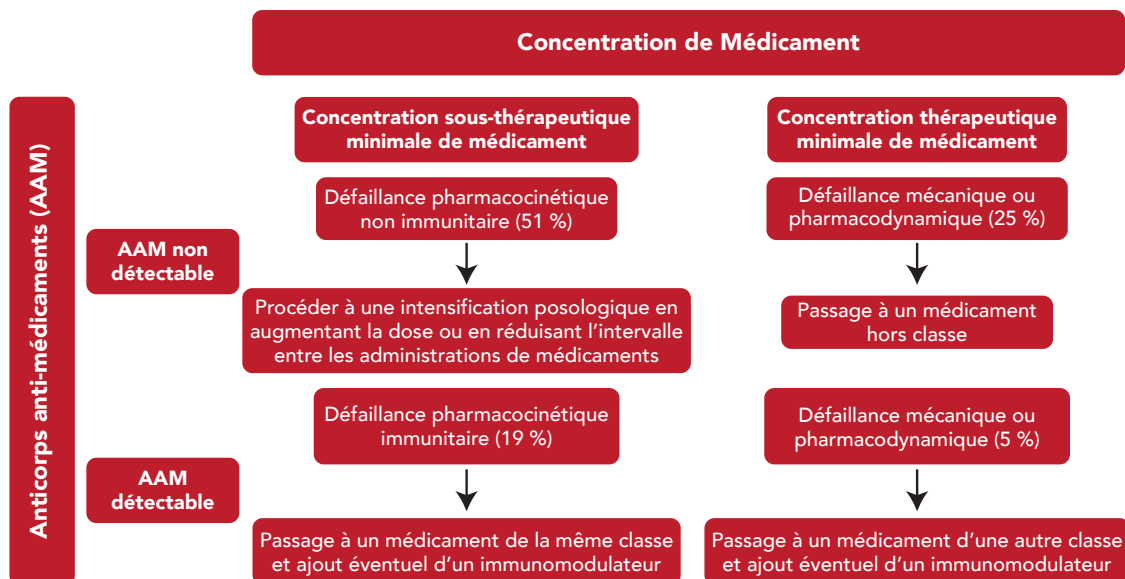


Figure 1. Pharmacovigilance thérapeutique dans le cadre de la PdR secondaire (Therapeutic drug monitoring at secondary LOR, Vande Casteele N, et al. *Gastroenterology* 2017)

(PdR) au traitement afin de fournir des indications pour l'optimisation des médicaments. Si la concentration du médicament est insuffisante en l'absence d'anticorps anti-médicament (AAM), il faut optimiser la dose, alors que si la concentration du médicament est élevée ou si le taux d'AAM est élevé, il faut changer de médicament biologique (**figure 1**)⁶. Yanai *et al.* ont démontré que chez les patients ayant une PdR, des concentrations d'infliximab de > 3,8 µg/µ et des concentrations d'adalimumab de > 4,5 µg/mL étaient évocatrices d'un échec thérapeutique et qu'un changement de classe de médicaments biologiques pouvait s'avérer bénéfique⁷. Kelly *et al.* ont démontré que l'utilisation de la pharmacovigilance thérapeutique réactive en vue d'optimiser la dose d'infliximab était préférable à l'optimisation empirique de la dose du point de vue de l'obtention d'une rémission endoscopique et du rapport coût-efficacité⁸. Lors de la réalisation d'une pharmacovigilance thérapeutique réactive pour orienter les décisions cliniques, il est important de s'assurer que la concentration du médicament est optimisée avant d'arrêter la prise du premier médicament biologique. Plusieurs études montrent une réponse subséquente moins bonne à un médicament biologique de deuxième intention, ce qui explique qu'en cas de PdR d'un traitement par l'infliximab ou l'adalimumab, l'arrêt ne doit pas être envisagé tant qu'un taux d'au moins 10 à 20 µg/mL n'a pas été atteint^{1,9}. En l'absence de données de haute qualité, cette fourchette est fixée à un niveau supérieur à la concentration cible standard de l'infliximab (5 à 10 µg/mL) ou à la concentration cible d'adalimumab (> 8 à 12 µg/mL), principalement pour éviter un retrait inutile du médicament biologique¹.

La plupart des recommandations et des lignes directrices sont favorables à l'utilisation de la pharmacovigilance thérapeutique réactive dans les cas de NRP et de PdR aux médicaments biologiques anti-TNF^{3,10}.

Bien que la plupart des données probantes actuelles sur la pharmacovigilance thérapeutique réactive soient basées sur les médicaments biologiques anti-TNF, un lien exposition-résultat a été observé à la fois sur le plan clinique et endoscopique avec des médicaments non anti-TNF. Des concentrations sériques plus élevées de védolizumab et d'ustékinumab sont associées à une meilleure réponse thérapeutique, mais les taux d'immunogénicité sont nettement plus faibles, ce qui peut rendre inutile la pharmacovigilance thérapeutique pour ces médicaments non anti-TNF²³. En résumé, peu de données appuient l'utilisation clinique systématique de la pharmacovigilance thérapeutique réactive avec ces médicaments dans le cadre d'une PdR^{11,12}.

Pharmacovigilance thérapeutique proactive

Le rôle de la pharmacovigilance thérapeutique proactive est d'améliorer les taux de réponse et de prévenir les échecs thérapeutiques en déterminant si la dose de médicament biologique est optimisée pendant le traitement d'induction et d'entretien. Bien que cela soit théoriquement logique, les données issues de multiples essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) sont mitigées. L'étude PAILLOT RCT comparant la réponse au traitement d'induction par l'adalimumab entre les groupes bénéficiant d'une pharmacovigilance thérapeutique réactive et

| Opinion consensuelle/ Lignes directrices | Recommandations | |
|---|--|---|
| | Pharmacovigilance thérapeutique réactive | Pharmacovigilance thérapeutique proactive |
| L'American Gastroenterological Association (AGA) 2017 ⁷ | Recommandée pour les patients atteints de MII évolutive sous anti-TNF. | Non recommandée pour les patients sous anti-TNF ayant une maladie quiescente. |
| Consensus de l'AJG 2021 ¹ | Recommandée pour tous les médicaments biologiques. | De fortes recommandations ont été formulées pour la réalisation d'une pharmacovigilance thérapeutique proactive pour les patients sous anti-TNF. |
| Lignes directrices britanniques 2019 ²⁵ | Recommande l'intégration de la pharmacovigilance thérapeutique de manière conjointe pour faciliter la prise de décision concernant la modification du traitement (changement de posologie ou de médicament). | Mesure du taux de médicaments et d'AAM chez tous les patients atteints de MII, 2 à 4 semaines après le traitement d'induction, conformément à la recommandation de bonne pratique. |
| European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) 2020 ²⁶ | Données probantes insuffisantes pour étayer le recours à la pharmacovigilance thérapeutique pour les patients atteints de la MC ayant une PdR. | Données probantes insuffisantes pour étayer le recours à la pharmacovigilance thérapeutique pour les patients atteints de la MC en rémission sous anti-TNF. |
| Lignes directrices australiennes ²⁷ | Recommandée chez les patients en rémission clinique après un traitement anti-TNF d'induction. | Données probantes incohérentes. La pharmacovigilance thérapeutique ne doit être effectuée chez les patients en rémission stable que si les résultats sont susceptibles d'avoir des répercussions sur la prise en charge clinique. |

Tableau 1. Recommandations sur la pharmacovigilance thérapeutique formulées par divers groupes d'experts

proactive, chez des enfants atteints de la maladie de Crohn luminale, a montré que ce dernier groupe présentait des taux de rémission clinique sans prise de stéroïdes plus élevés à la semaine 72 (46 % contre 82 %, $p < 0,001$)¹³.

De nombreux autres ECRA n'ont pas permis de mettre en évidence les avantages d'une pharmacovigilance thérapeutique proactive, bien que ces études présentaient des problèmes d'ordre méthodologique. L'étude TAXIT (Trough Level Adapted Infliximab Treatment) est un ECRA d'un an qui n'a pas montré de supériorité de la posologie basée sur la pharmacovigilance thérapeutique par rapport à la prise en charge clinique habituelle pour l'obtention d'une rémission clinique, mais qui a été associée à une diminution des poussées pendant la durée du traitement¹⁵. Il est important de noter que la posologie de tous les patients a été optimisée à 3-7 ug/mL avant de commencer l'étude, ce qui pourrait expliquer l'absence de bienfait d'une dose d'entretien basée sur la pharmacovigilance

thérapeutique. L'essai TAILORIX (Tailored Treatment With Infliximab for Active Crohn's Disease), un autre ECRA d'un an, a montré que l'intensification proactive posologique basée sur les concentrations minimales n'était pas supérieure à l'intensification posologique basée uniquement sur les symptômes¹⁶. Les longs délais d'optimisation du traitement et l'incapacité à atteindre des concentrations minimales adéquates dans 50 % du groupe bénéficiant d'une pharmacovigilance thérapeutique proactive pourraient encore expliquer l'absence de bienfaits de cette dernière dans le cadre de cette étude. Une méta-analyse récente de neuf études ($n = 1\ 405$ patients) réalisée par Nguyen *et al.* n'a pas réussi à démontrer l'intérêt d'une pharmacovigilance thérapeutique proactive pour éviter l'échec du traitement par anti-TNF¹⁴.

Les recommandations formulées par diverses sociétés médicales concernant l'utilisation systématique de la pharmacovigilance thérapeutique proactive ont été vagues en raison de l'insuffisance de données

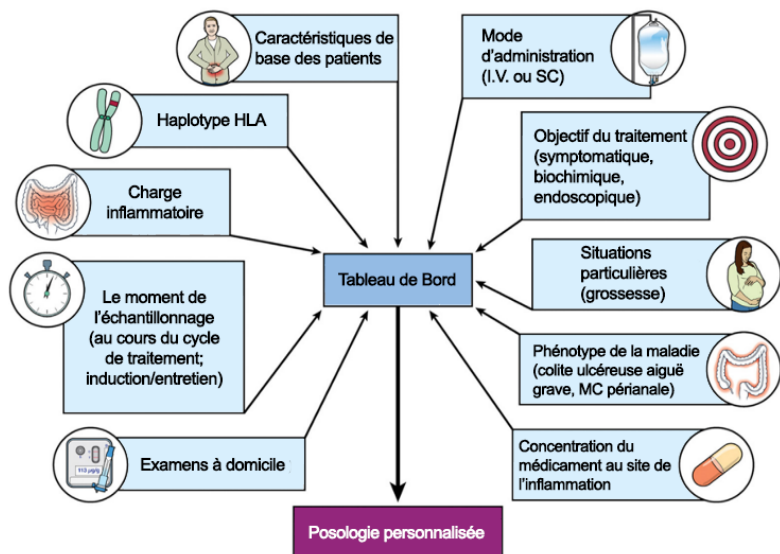


Figure 2. Posologie personnalisée dans le traitement des MII (image tirée de Irving et al., *Gastroenterology* 2022)

(tableau 1). Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la pharmacovigilance thérapeutique proactive avec des médicaments non anti-TNF. Compte tenu des données contradictoires, une approche plus nuancée est recommandée, plutôt qu'une pharmacovigilance thérapeutique proactive pour tous les médicaments anti-TNF. Une pharmacovigilance thérapeutique proactive doit être envisagée pendant ou après le traitement d'induction chez les patients présentant une charge inflammatoire élevée, afin d'éviter de faibles concentrations de médicaments et une augmentation de l'immunogénicité. Par ailleurs, en raison de l'hétérogénéité des patients et des posologies, une pharmacovigilance thérapeutique proactive pour la population pédiatrique pourrait s'avérer plus importante. Au cours du traitement d'entretien, il est recommandé d'adopter une approche par paliers consistant en une surveillance proactive de l'activité inflammatoire (CPF), suivie d'une pharmacovigilance thérapeutique chez les patients présentant une inflammation évolutive (approche réactive précoce au cours de la surveillance)¹⁹.

La pharmacovigilance thérapeutique proactive doit également être envisagée dans le cadre d'une réduction posologique des médicaments biologiques ou d'un retrait des médicaments immunosuppresseurs chez les patients recevant un traitement combiné. Lucidarme et al. ont montré que l'utilisation des concentrations minimales pour orienter la réduction posologique de l'infliximab (avec une concentration de > 7 µg/mL) était associée à une réduction du risque de rechute par rapport à l'orientation clinique seule²⁰. Il a été démontré que le retrait des médicaments immunosuppresseurs

diminuait les concentrations minimales d'infliximab d'environ 2 µg/mL sur une période de deux ans, ce qui indique que les patients présentant des concentrations minimales limites devraient être optimisés avant le retrait²¹. En outre, l'optimisation du traitement anti-TNF en monothérapie grâce à une pharmacovigilance thérapeutique proactive peut éliminer la nécessité d'un traitement immunosuppresseur concomitant²².

L'avenir de la pharmacovigilance thérapeutique

La pharmacovigilance thérapeutique réactive et proactive mesure les concentrations minimales et les concentrations d'AAM, ne fournit de données que sur deux éléments des interactions pharmacocinétiques (PK) multifactorielles d'un individu, et est susceptible de présenter un décalage entre l'analyse et l'ajustement posologique. Ces dernières années, un système posologique guidé par un logiciel de type tableau de bord (figure 2) a été mis au point pour déterminer le niveau cible précis de concentration minimale pour un individu, en intégrant la pharmacovigilance thérapeutique aux données PK de la population, aux facteurs individuels (tels que le sexe et le poids) et à d'autres paramètres cliniques (tels que l'albumine sérique et la protéine C réactive)²⁴. On a observé dans l'essai PRECISION des taux plus élevés de rémission clinique soutenue après 1 an (88 % contre 64 %, p = 0,017), ainsi que des taux médians de calprotectine fécale plus faibles dans le groupe PRECISION (p = 0,031), lors de l'utilisation du système logiciel de tableau de bord Bayesian par rapport au système posologique standard²⁰. Une meilleure compréhension de la manière dont la PK du médicament varie au cours du cycle de traitement peut également contribuer au développement du système de tableau de bord en envisageant des examens de pharmacovigilance thérapeutique à différents moments du cycle posologique, ce qui offre davantage de possibilités d'ajuster la posologie en fonction de la pharmacovigilance thérapeutique en déterminant le moment optimal pour mesurer la concentration du médicament indépendamment du niveau minimal (c'est-à-dire le niveau minimal par rapport au niveau maximal, l'induction par rapport à la post-induction)^{1,24}. D'autres aspects sont à prendre en compte dans le cadre du développement futur du système de tableau de bord : la génétique, où les porteurs de HLA-DQA1*05 sont plus susceptibles de produire des AAM; le mode d'administration des médicaments (sous-cutané ou intraveineux); et les nouvelles technologies d'examen de pharmacovigilance thérapeutique à domicile, qui permettront une prise de décision plus rapide²⁴. La

pharmacovigilance thérapeutique ne représente qu'une petite partie du système de tableau de bord, mais en s'orientant vers une approche plus personnalisée, elle jouera encore un rôle important dans un avenir proche pour les médicaments anti-TNF.

Correspondance :

Dr. Waqqas Afif

Courriel: Waqqas.afif@mcgill.ca

Divulgation de renseignements financiers :

AW : Aucun

WA : Conférencier, membre d'un comité consultatif ou chercheur clinique pour Abbvie, Amgen, BMS, Dynacare, Eli-Lilly, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Prometheus, Sandoz, Sanofi, Takeda, Theradiag

Références:

1. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV, Osterman MT, Saroufim A, Siegel CA, Yarur AJ, Melmed GY. A comprehensive literature review and expert consensus statement on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021 Oct 13;116(10):2014-25.
2. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019 May 1;4(5):341-53.
3. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, Hirano I, Rubenstein JH, Smalley WE, Stollman N, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017 Sep 1;153(3):827-34.
4. Lefevre PL, Shackleton LM, Vande Casteele N. Factors influencing drug disposition of monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: implications for personalized medicine. *BioDrugs*. 2019 Oct;33(5):453-68.
5. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, Bewshea CM, Chanchlani N, Walker GJ, Perry MH, McDonald TJ. HLA-DQA1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020 Jan 1;158(1):189-99.
6. Castelee NV, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017 Sep 1;153(3):835-57.
7. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, Ron Y, Kopylov U, Bujanover Y, Rosenbach Y, Ungar B. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Mar 1;13(3):522-30.
8. Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Therapeutic drug monitoring to guide infliximab dose adjustment is associated with better endoscopic outcomes than clinical decision making alone in active inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017 Jul 1;23(7):1202-9.
9. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018 May 25;12(6):635-43.
10. Mack DR, Benchimol EI, Critch J, deBruyn J, Tse F, Moayyedi P, Church P, Deslandres C, El-Matary W, Huynh H, Jantchou P. Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline for the medical management of pediatric luminal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019 Aug 1;157(2):320-48.
11. Al-Bawardy B, Ramos GP, Willrich MA, Jenkins SM, Park SH, Aniwan S, Schoenoff SA, Bruining DH, Papadakis KA, Raffals L, Tremaine WJ. Vedolizumab drug level correlation with clinical remission, biomarker normalization, and mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019 Feb 21;25(3):580-6.
12. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, Martel M, Seidman E, Afif W. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Sep 1;15(9):1427-34.
13. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, Guz-Mark A, Rinawi F, Cohen S, Topf-Olivestone C, Shaoul R. Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring. *Gastroenterology*. 2019 Oct 1;157(4):985-96.
14. Nguyen N, Solitano V, Vuuyuru S et al. Proactive therapeutic drug monitoring versus conventional management for inflammatory bowel diseases: a systemic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2022; 163(4):937-949.e2.
15. Castelee NV, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, Simoens S, Rutgeerts P, Gils A, Vermeire S. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015 Jun 1;148(7):1320-9.
16. D'Haens GR, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Nachury M, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vande Woude J, Van Hooitegem P. Drug-concentration versus symptom-driven dose adaptation of infliximab in patients with active Crohn's disease: a prospective, randomised, multicentre trial (Tailorix). *Journal Of Crohns & Colitis*. 2016;10:S24.
17. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, van den Brande JM, Jansen JM, Hoekman DR, Brandse JF, Duijvestein M, Gecse KB. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2021 Feb 1;56(2):145-54.
18. Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Olsen IC, Sandanger Ø, Gehin JE, Warren DJ, Sexton J, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK. Therapeutic drug monitoring of infliximab compared to standard clinical treatment with infliximab: study protocol for a randomised, controlled, open, parallel-group, phase IV study (the NOR-DRUM study). *Trials*. 2020 Dec;21(1):1-4.
19. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vander Woude J, Van Hooitegem P. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018 Apr 1;154(5):1343-51.
20. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Dewitte M, Landemaine A, Bellissant E, Bouguen G. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019 Jan;49(2):147-54.
21. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, d'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008 Jun 1;134(7):1861-8.
22. Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, Gao LL, Cornillie FJ, D'Haens GR, Rutgeerts PJ, Reinisch W, Sandborn WJ, Hanauer SB. Combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: a post hoc analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Jul 1;17(8):1525-32.
23. Shukla R, Ananthkrishnan A. Therapeutic drug monitoring of non-anti-tumor necrosis factor biologics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Jun 1;19(6):1108-10.
24. Irving PM, Gecse KB. Optimizing therapies using therapeutic drug monitoring: current strategies and future perspectives. *Gastroenterology*. 2022 Feb 12.
25. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee BH, Lomer MC, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec 1;68(Suppl 3):s1-06.
26. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020 Feb 10;14(2):155-68.
27. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, Barclay M, Begun J, Bryant R, Chan W, Corte C. consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017 Dec;46(11-12):1037-53.