

RIDA® QUICK IFX Monitoring

REF GN3041



R-Biopharm AG, An der neuen Bergstraße 17, 64297 Darmstadt, Germany
Phone: +49 (0) 61 51 81 02-0 / Fax: +49 (0) 61 51 81 02-20



RIDA[®] QUICK IFX Monitoring

REF GN3041

1. Application

Pour usage diagnostique *in vitro*. Ce test est un dosage immunochromatographique pour la détermination quantitative d'infliximab (IFX, Remicade[®]) dans le sérum et le plasma humains.

2. Résumé et explication du test

Suivi thérapeutique pharmacologique

L'infliximab (IFX) est un anticorps monoclonal chimérique à usage thérapeutique qui cible la cytokine TNF α pro inflammatoire. L'adoption d'infliximab a révolutionné le traitement des maladies inflammatoires chroniques telles que la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), l'arthrite rhumatoïde (AR) et la spondylarthrite. Il a été démontré que l'infliximab pouvait induire une rémission profonde et améliorer la qualité de vie des patients^[1]. Certains patients ne répondent pas au traitement par IFX dès son introduction (non-répondants primaires), tandis que pour d'autres, la réponse se perd au fil du temps (non-répondants secondaires)^[2].

Un médicament ne peut avoir une action pharmacologique que lorsque des concentrations adéquates atteignent la circulation. La concentration sérique d'infliximab juste avant la perfusion suivante, définie comme la concentration minimale, doit être utilisée pour le suivi thérapeutique pharmacologique (STP). De récentes données sur le STP ont également démontré qu'une bonne réponse clinique était associée à des concentrations minimales adéquates chez les patients souffrant d'une MICI^[3] et d'arthrite rhumatoïde^[4, 5]. Le STP peut donc être essentiel pour optimiser le traitement et pallier la perte de réponse secondaire.

RIDA[®] QUICK IFX Monitoring utilise un anticorps monoclonal très spécifique (MA-IFX6B7) qui a été isolé et caractérisé à la KU Leuven^[6]. Il détecte uniquement l'infliximab (Remicade[®]) ainsi que les biogénériques Remsima[®], Inflectra[®] et Flixabi[®]^[7].

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

La valeur diagnostique du STP chez les patients atteints d'une MICI est décrite ci-dessous pour le traitement d'induction et pour la phase de traitement d'entretien.

Phase de traitement d'induction : il a été démontré que les concentrations minimales d'IFX pendant le traitement (post-)induction étaient associées à une réponse clinique durable^[8, 9]. La mesure des concentrations minimales d'infliximab pendant ou peu après le traitement d'induction peut contribuer à identifier les patients sous-exposés et à améliorer leur posologie personnelle^[10].

Phase de traitement d'entretien : il s'avère que les patients prenant des concentrations soutenues d'infliximab pendant la phase de traitement d'entretien ont plus de probabilités de maintien de la rémission que les patients prenant une concentration minimale indétectable^[11]. Il est utile de surveiller régulièrement la concentration minimale pendant la phase de traitement d'entretien pour optimiser le schéma posologique et améliorer les résultats des traitements^[12]. Dans le cas de RIDA[®]QUICK IFX Monitoring, il est recommandé de prévoir une plage de concentrations minimales thérapeutiques de 3 à 7 µg/ml, selon l'algorithme TAXIT^[12].

En outre, il a été démontré que, pour les patients ne répondant plus à l'IFX, il était plus utile d'ajuster le traitement au cas par cas en fonction des mesures des concentrations sériques d'IFX qu'à partir d'une stratégie empirique utilisant d'autres options thérapeutiques^[13].

Les échantillons de patients obtenus pendant la phase de traitement d'induction (généralement à la semaine 2 et à la semaine 6) présentent généralement des concentrations minimales plus élevées que ceux des patients prélevés pendant la phase de traitement d'entretien (semaines 12 à 14 et suivantes). Il est donc conseillé d'utiliser une plus forte dilution des échantillons de patients prélevés pendant la phase de traitement d'induction.

Immunogénicité

Une perte de réponse secondaire est souvent due au développement d'anticorps anti-médicament en raison du caractère immunogène du médicament^[14]. Par conséquent, lorsque les concentrations minimales d'infliximab sont très faibles, la mesure des anticorps anti-médicament peut aider à déterminer la stratégie de traitement optimale. RIDASCREEN[®] Anti-IFX Antibodies (G09042) ELISA peut être utilisé pour cette analyse.

3. Principe du test

L'IFX est détecté grâce à la formation d'un sandwich anticorps-antigène de MA-IFX6B7 et de TNF α . Il est rendu visible grâce à l'utilisation de nanoparticules d'or colloïdal marquées. Le signal généré est lu à l'aide du RIDA[®]QUICK SCAN II et la concentration d'IFX est calculée en utilisant la courbe standard qui est enregistrée dans l'instrument.

4. Contenu du paquet

Chaque trousse contient suffisamment de réactifs pour 25 tests.

Cassette	1 unité	25 cassettes de test
Sample diluent	25 ml	Tampon de dilution d'échantillon ; contient du NaN ₃ à 0,09 % ; prêt à l'emploi
Reagent A	2,5 ml	Réactif A ; contient du NaN ₃ à 0,09 % ; prêt à l'emploi
Reagent B	2,5 ml	Réactif B ; contient du NaN ₃ à 0,09 % ; prêt à l'emploi

Les informations sur les substances dangereuses sont conformes aux exigences d'étiquetage. Pour en savoir plus, consulter les fiches de données de sécurité (FDS) à l'adresse www.r-biopharm.com.

4.1. Réactifs supplémentaires disponibles

Les contrôles pour RIDA[®]QUICK IFX Monitoring peuvent être commandés séparément. L'ensemble de contrôles RIDA[®]QUICK IFX Monitoring (Réf. GP3041) contient 2 contrôles. Ces contrôles sont utilisés de la même façon que les échantillons de patients et peuvent être utilisés pour contrôler les réactifs de test et la réalisation du test. Contenu de l'ensemble de contrôles RIDA[®]QUICK IFX Monitoring

High control	1,2 ml	Contrôle positif élevé, spécifique au lot
Low control	1,2 ml	Contrôle positif bas, spécifique au lot

5. Instructions de conservation des réactifs

Conserver l'ensemble entre 2 et 8 °C. Le contenu reste stable jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette du produit. Les réactifs doivent rester peu de temps à température ambiante. Après utilisation, ils doivent être directement entreposés entre 2 et 8 °C. La qualité du produit ne peut pas être garantie après la date de péremption.

De même, la validité des cassettes ne peut plus être garantie si l'emballage de la cassette est endommagé.

6. Réactifs requis, mais non fournis

- Tube de réaction
- Tube d'échantillon pour suspension de l'échantillon (deux pour chaque échantillon de patient)
- Micropipettes avec embouts jetables de 10 à 100 µl et 100 à 1 000 µl
- Chronomètre
- Conteneur de déchets avec 0,5 % de solution d'hypochlorite
- RIDA®QUICK SCAN II (disponible auprès de R-Biopharm AG, réf. : ZRQS2-KD)
- Agitateur-mélangeur vortex

7. Mesures de précaution

Exclusivement réservé au diagnostic *in vitro*.

Ce test ne doit être réalisé que par un personnel de laboratoire formé. Il convient de respecter les directives de travail dans les laboratoires médicaux et les instructions d'exécution du test doivent être respectées à la lettre.

Ne pas mélanger de réactifs issus de trousse portant des numéros de lot différents.

Les échantillons ou réactifs ne doivent pas être pipetés à la bouche et il convient d'éviter tout contact avec une peau ou des membranes muqueuses lésées. Porter des gants jetables pour manipuler les échantillons et se laver les mains une fois le test terminé. Ne pas fumer, manger ni boire dans les zones où des échantillons ou des réactifs de test sont utilisés.

Les réactifs contiennent du NaN_3 comme conservateur. Cette substance ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les membranes muqueuses.

8. Prélèvement et conservation des échantillons

Pour ce test, il est possible d'utiliser des échantillons de plasma avec EDTA ou citrate et des échantillons de sérum. Après le prélèvement, le sérum doit être séparé du caillot dès que possible pour éviter l'hémolyse. Transvaser le sérum dans un tube de stockage propre.

Conserver les échantillons entre 2 et 8 °C pendant 3 à 4 jours ou à -20 °C pendant au moins un an.

Il convient d'éviter les cycles de congélation et décongélation répétés.

9. Réalisation du test

9.1. Informations générales

Les échantillons, le tampon de dilution de l'échantillon, les réactifs A et B et les bandelettes de test doivent être portés à température ambiante (20 à 25 °C) avant utilisation. Après utilisation, les bandelettes de test ne doivent pas être réutilisées. Le test ne doit pas être réalisé à la lumière directe du soleil. Ne pas remettre l'excès de réactifs dans les cuves à cause du risque de contamination.

Avant de démarrer le test, mettre le RIDA®QUICK SCAN II sous tension. Lors de la première utilisation, la méthode de test doit être scannée à l'aide du lecteur de code-barres, puis conservée pour de futures mesures à l'aide du RIDA®QUICK SCAN II. Les paramètres spécifiques aux lots doivent aussi être scannés une fois par lot avant de démarrer le test.

Les codes QR de la méthode de test et les paramètres spécifiques aux lots sont contenus dans le certificat d'analyse inclus dans la trousse (voir aussi le manuel RIDA®QUICK SCAN II).

9.2. Préparation des échantillons

9.2.1 Dilution de l'échantillon

La plage de mesures du RIDA®QUICK IFX Monitoring s'étend de 0,5 à 10 µg/ml si l'on utilise la dilution standard (phase de traitement d'entretien). La plage de mesures peut être étendue à 2 à 40 µg/ml avec une dilution supplémentaire (phase d'induction).

a) Mesure de la concentration minimale pendant la phase de traitement d'entretien

Pour mesurer la concentration minimale (concentration du médicament juste avant l'administration de la dose suivante) pendant la phase de traitement d'entretien (à compter de la semaine 12-14 et suivantes), diluer l'échantillon à 1:50.

Diluer 20 µl d'échantillon dans 980 µl de tampon de dilution d'échantillon Sample diluent (1:50).

Après la réalisation du test selon la rubrique 9.2.2, l'échantillon sera encore dilué à 1:10, de sorte que la dilution finale est 1:500.

b) Mesure de la concentration minimale pendant la phase de traitement d'induction

Pour mesurer la concentration minimale pendant la phase d'induction (généralement semaines 2 et 6) ou pour mesurer des concentrations intermédiaires du médicament, ou des concentrations > 10 µg/ml, diluer l'échantillon à 1:200.

Diluer d'abord 20 µl d'échantillon dans 980 µl de tampon de dilution d'échantillon Sample diluent (1:50). La dilution 1:50 de la phase de traitement

d'entretien peut aussi être utilisée à cette étape. Diluer ensuite 100 µl de cette solution dans 300 µl de tampon de dilution d'échantillon **Sample diluent** (1:4) de manière à ce que la dilution globale de l'échantillon initial soit 1:200.

Après la réalisation du test selon la rubrique 9.2.2, l'échantillon sera encore dilué à 1:10, de sorte que la dilution finale est 1:2,000.

9.2.2. Incubation de l'échantillon

Dans une autre cuve de réaction, mélanger 90 µl de **Reagent | A** (liquide bleu, flacon avec couvercle bleu) et 90 µl de **Reagent | B** (liquide jaune, flacon avec couvercle transparent). Si plusieurs bandelettes de test sont analysées, la solution peut aussi être utilisée pour plusieurs échantillons simultanément.

Le mélange de **Reagent | A** (liquide bleu) et de **Reagent | B** (liquide jaune) donne une solution de couleur verte.

Pipeter 20 µl de la solution d'échantillon dilué dans les 180 µl du mélange des réactifs A et B, ce qui équivaut à diluer encore l'échantillon de 1:10 (voir 9.2.1. a) et b)). La dilution finale de l'échantillon initial sera alors de 1:500 (phase de traitement d'entretien) et de 1:2 000 (phase de traitement d'induction). Bien mélanger les solutions en les inversant ou en les passant au vortex afin de les homogénéiser.

Incuber ensuite le mélange de réactifs à température ambiante pendant **5 minutes** exactement.

9.3. Analyse des échantillons

Retirer la cassette de test **Cassette** de l'emballage et la placer sur une surface plane. 100 µl de la préparation d'échantillon du tube de réaction de l'étape 9.2.2. sont pipetés dans le puits d'échantillon de la cassette de test.

Le résultat du test doit toujours être relevé **15 (+ max. 2) minutes** après à l'aide du RIDA®QUICK SCAN II. Le délai doit être strictement respecté.

La coloration des bandes peut évoluer au cours de la procédure et après le séchage. La couleur des bandes peut varier et passer de rouge à bleu-violet/gris au fur et à mesure du séchage.

Toute mesure prise avant ou après la fin des **15 (+ max. 2) minutes** d'incubation peut générer de mauvais résultats.

10. Contrôle qualité - signes d'instabilité ou de détérioration des réactifs

Le test peut uniquement être évalué si la cassette de test est intacte et s'il n'y a pas de changement de couleur ou de bandes présentes avant l'application de la suspension de l'échantillon. La bande de contrôle (indiquée par la lettre C sur la cassette de test) doit apparaître pour chaque analyse. Dans l'éventualité où cette bande n'apparaîtrait pas, les éléments suivants doivent être contrôlés avant de recommencer le test :

- Date de péremption des réactifs et de la cassette de test utilisés
- Réalisation du test correcte
- Contamination des réactifs

Si la bande de contrôle n'est toujours pas visible après avoir répété le test avec une cassette de test différente, contacter le fabricant ou un distributeur R-Biopharm local.

11. Évaluation et interprétation

La lecture est effectuée sur le RIDA[®]QUICK SCAN II (voir également le manuel du RIDA[®]QUICK SCAN II).

Remarque : Si l'échantillon a fait l'objet d'une dilution à 1:4 (dilution finale 1:2 000), le résultat du RIDA[®]QUICK SCAN II doit être multiplié par quatre pour obtenir la concentration réelle en IFX (en µg/ml) dans le sang.

La bande de contrôle (indiquée par la lettre C sur la cassette de test) doit apparaître pour chaque analyse. Si cette bande est absente, suivre les instructions de la section 10.

La bande de test (indiquée par un T sur la cassette de test) apparaît en fonction de la concentration d'infliximab de l'échantillon après différentes durées d'incubation et avec différentes intensités. Ce n'est qu'après la durée totale de fonctionnement de 15 (+ max. 2) minutes que le résultat du test final peut être déterminé à l'aide du RIDA[®]QUICK SCAN II. Le temps d'incubation et le moment de la lecture doivent être strictement respectés. Les bandes peuvent changer au fil du temps d'incubation total et après le séchage. La couleur de la bande peut varier et passer de rouge à bleu-violet/gris.

12. Limites de la méthode

Du fait de son immunogénicité, le test RIDA[®]QUICK IFX détecte la partie libre et fonctionnellement active de l'IFX et non la partie de l'IFX qui est liée aux anticorps anti-infliximab.

Des concentrations individuelles d'infliximab, mesurées à l'aide du test RIDA[®]QUICK IFX Monitoring, ne suffisent pas pour indiquer des changements dans le schéma posologique. Il convient d'évaluer cliniquement chaque patient avant de procéder à des changements dans le schéma posologique.

Pendant la phase d'entretien du traitement, il convient d'obtenir un résultat dans la plage de concentrations minimales thérapeutiques de 3 à 7 µg/ml. Cependant, les concentrations minimales associées à la rémission peuvent varier d'un patient à l'autre du fait de la variabilité intra et inter-individus de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique. De plus, on pense que des concentrations minimales plus élevées sont associées à une réponse et une rémission chez les patients ayant des phénotypes

de maladies spécifiques, par exemple les patients atteints de maladie périanale ou lorsque l'on cherche à obtenir une guérison endoscopique^[15,16].

13. Performances

13.1. Précision

13.1.1. Précision intra-essai

La précision intra-essai a été définie en utilisant 5 références avec 20 répétitions chacune. Les concentrations en IFX ont été déterminées en utilisant RIDA[®]QUICK SCAN II et les valeurs moyennes (VM), les écarts-types (ET) et les coefficients de variation (CV) des résultats ont été calculés pour chaque échantillon. Les résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Référence	1	2	3	4	5
VM (µg/ml)	0,93	3,12	5,23	7,09	8,76
ET	0,10	0,51	0,82	0,74	0,89
CV (%)	11,2	16,5	15,6	10,4	10,2

13.1.2. Précision inter-essai

La précision inter-essai a été définie en utilisant 5 références avec 40 répétitions chacune. Les tests ont été effectués par trois opérateurs différents pendant 10 jours avec 2 passages par jour (matin et après-midi). Les concentrations en IFX ont été déterminées en utilisant RIDA[®]QUICK SCAN II et les valeurs moyennes (VM), les écarts-types (ET) et les coefficients de variation (CV) des résultats ont été calculés pour chaque échantillon. Les résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Référence	1	2	3	4	5
VM (µg/ml)	0,95	2,77	4,52	6,28	8,31
ET	0,13	0,41	0,74	0,82	1,30
CV (%)	13,7	14,7	16,3	13,0	15,6

13.2. Sensibilité analytique

Pour déterminer la sensibilité analytique, trois échantillons de contrôle ont été testés avec une série de dilutions chacun dans 2 lots différents. Les concentrations en IFX ont été déterminées à l'aide du RIDA[®]QUICK SCAN II.

La limite de détection est inférieure à 0,5 µg/ml d'IFX.

13.3. Spécificité - Interférence

La bilirubine (50 mg/l), le cholestérol (2,5 g/l), les triglycérides (5 g/l) et l'hémoglobine (200 mg/l) n'ont eu aucun effet sur les résultats du test lorsqu'ils étaient présents dans les échantillons de sérum humain aux concentrations indiquées.

13.4. Valeur de détection

13.4.1. Valeur de détection pour Remicade®

Trois échantillons ont été mélangés à chacune des quatre quantités différentes de Remicade®. Les concentrations en IFX ont été déterminées à l'aide du RIDA®QUICK SCAN II.

La valeur de détection moyenne est de 100 %. Les résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Échantillon	(µg/ml)	Ajout d'IFX (µg/ml)	Valeur mesurée (µg/ml)	Valeur cible (µg/ml)	Valeur de détection (%)
1	1,07	6,24	7,61	7,31	104
		1,56	2,47	2,63	94
		5,46	6,56	6,53	100
		3,90	5,32	4,97	107
Valeur moyenne					101
2	1,14	5,42	6,12	6,55	93
		4,64	5,88	5,78	102
		0,77	1,84	1,91	96
		3,87	5,30	5,01	106
Valeur moyenne					99
3	1,07	7,02	7,73	8,09	96
		2,34	3,45	3,41	101
		3,90	5,43	4,97	109
		3,12	4,16	4,19	99
Valeur moyenne					101

13.4.2. Valeur de détection pour les biogénériques

a) Valeur de détection pour Remsima®

Trois échantillons ont été mélangés à chacune des quatre quantités différentes de Remsima®. Les concentrations en IFX ont été déterminées à l'aide du RIDA®QUICK SCAN II. La valeur de détection moyenne est de 106 %. Les résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Échantillon	(µg/ml)	Ajout d'IFX (µg/ml)	Valeur mesurée (µg/ml)	Valeur cible (µg/ml)	Valeur de détection (%)
1	1,29	6,96	8,59	8,25	104
		1,74	2,93	3,03	97
		6,09	7,55	7,38	102
		4,35	6,18	5,64	110
Valeur moyenne					103
2	1,31	6,08	8,05	7,39	109
		5,21	6,89	6,52	106
		0,87	2,13	2,18	98
		4,34	6,27	5,65	111
Valeur moyenne					106
3	1,30	7,82	9,43	9,12	103
		2,61	4,21	3,91	108
		4,35	6,47	5,65	115
		3,48	5,20	4,78	109
Valeur moyenne					109

b) Valeur de détection pour Inflectra®

Trois échantillons ont été mélangés à chacune des quatre quantités différentes d'Inflectra®. Les concentrations en IFX ont été déterminées à l'aide du RIDA®QUICK SCAN II. La valeur de détection moyenne est de 103 %. Les résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Échantillon	(µg/ml)	Ajout d'IFX (µg/ml)	Valeur mesurée (µg/ml)	Valeur cible (µg/ml)	Valeur de détection (%)
1	0,76	4,95	6,14	5,71	108
		1,24	2,15	2,00	108
		4,33	4,87	5,09	96
		3,09	3,80	3,85	99
Valeur moyenne					102
2	0,76	4,33	5,00	5,09	98
		3,71	4,35	4,47	97
		0,62	1,49	1,38	108
		3,09	4,16	3,85	108
Valeur moyenne					103
3	0,80	5,53	6,80	6,33	107
		1,84	2,67	2,65	101
		3,07	4,01	3,88	103
		2,46	3,55	3,26	109
Valeur moyenne					105

c) Valeur de détection pour Flixabi®

Trois échantillons ont été mélangés à chacune des quatre quantités différentes de Flixabi®. Les concentrations en IFX ont été déterminées à l'aide du RIDA®QUICK SCAN II. La valeur de détection moyenne est de 93 %. Les résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Échantillon	(µg/ml)	Ajout d'IFX (µg/ml)	Valeur mesurée (µg/ml)	Valeur cible (µg/ml)	Valeur de détection (%)
1	1,02	7,57	7,04	8,58	82
		1,89	2,49	2,91	86
		6,62	6,72	7,64	88
		4,73	5,43	5,75	95
Valeur moyenne					88
2	1,14	6,53	7,06	7,67	92
		5,60	6,16	6,74	91
		0,93	2,18	2,07	105
		4,67	5,24	5,81	90
Valeur moyenne					95
3	1,14	8,40	9,62	9,54	101
		2,80	3,89	3,94	99
		4,67	5,36	5,81	92
		3,73	4,41	4,87	90
Valeur moyenne					96

13.4.3. Corrélation avec le test de référence

La concentration de 20 échantillons positifs pour IFX dans la plage de concentrations allant de 1 à 12 µg/ml a été mesurée à l'aide du RIDASCREEN® IFX Monitoring et du RIDA®QUICK IFX Monitoring. Le coefficient de corrélation était $R^2 = 0,98$ (Figure 1).

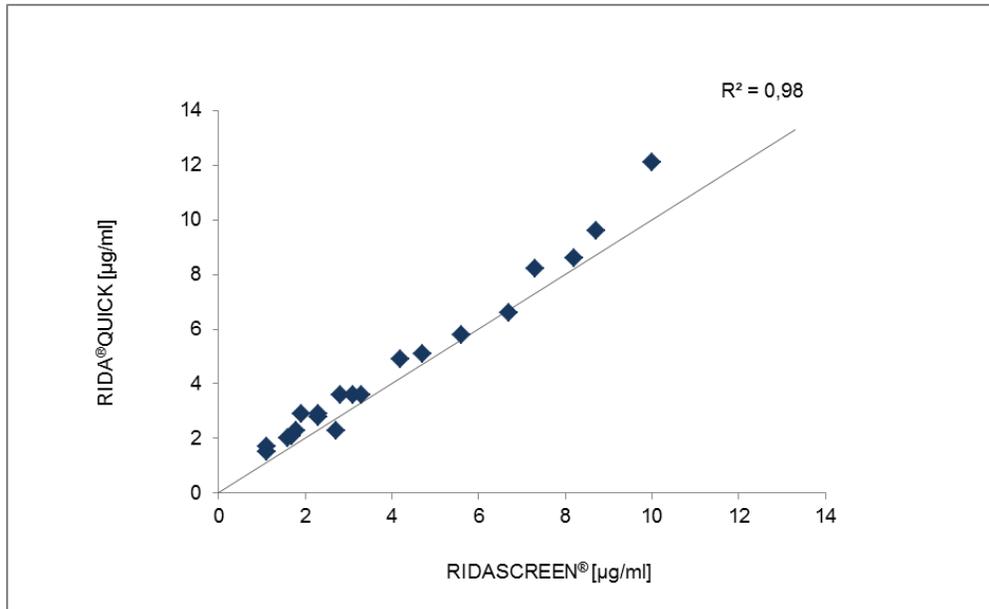


Figure 1. Le RIDA®QUICK IFX Monitoring démontre une excellente corrélation ($R^2=0,98$) avec le RIDASCREEN® IFX Monitoring (n=20).

14. Historique des versions

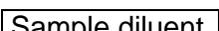
Numéro de version	Chapitre et description
2017-08-08	Document initial
2018-03-26	Révision générale
2018-03-26	12. Limites de la méthode 13. Performances 13.3. Spécificité - Interférence 13.4. Valeur de détection 14. Historique des versions 15. Signification des symboles

15. Signification des symboles

Symboles généraux

	Pour le diagnostic <i>in vitro</i>
	Respecter le mode d'emploi
	Numéro de lot
	Date de péremption
	Température de stockage
	Numéro d'article
	Nombre de tests
	Date de fabrication
	Fabricant

Symboles spécifiques au test

	Cassette de test
	Tampon de dilution de l'échantillon
	Réactif A
	Réactif B

16. Bibliographie

1. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2009;2:101-109.
2. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011;106:685-698.
3. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimising biological therapy. *Frontline Gastroenterol* 2013;4:41-43.
4. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.

5. Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R178.
6. Van Stappen T, Brouwers E, Tops S, et al. Generation of a highly specific monoclonal antibody standard for harmonization of TNF-coated infliximab assays. *Ther Drug Monit* 2015;37:479-485.
7. Gils A, Van Stappen T, Dreesen E, et al. Harmonization of infliximab and anti-infliximab assays facilitates the comparison between originators and biosimilars in clinical samples. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:969-975.
8. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut* 2014;63:1721-1727.
9. Vande Casteele N, Ballet V, Van Assche G, et al. Early serial trough and antidrug antibody level measurements predict clinical outcome of infliximab and adalimumab treatment. *Gut*. 2012:321; author reply 322.
10. Van Stappen T, Bollen L, Vande Casteele N, et al. Rapid test for infliximab drug concentration allows immediate dose adaptation. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e206.
11. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1248-1254.
12. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320-1329.
13. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919-927.
14. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-608.
15. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:933-940.
16. Ungar B, Levy I, Yavne Y, et al. Optimizing anti-TNF- α therapy: Serum levels of infliximab and adalimumab associate with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:550–557.