

Genterapi – från idé till verklighet

ÄNNU HAR FÅ PATIENTER BEHANDLATS OCH PREPARATEN ÄR OFTA MYCKET DYRA – MEN UTVECKLINGEN GÅR NU FORT

CI Edvard Smith, överläkare, professor, Kliniskt forskningscentrum, Karolinska universitetssjukhuset; institutionen för laboriemedicin, Karolinska institutet, Stockholm
 ● edvard.smith@ki.se

Pontus Blomberg, docent, verksamhetschef, Karolinska centrum för cellterapi, Karolinska universitetssjukhuset; institutionen för laboriemedicin, Karolinska institutet, Stockholm

En vanlig uppfattning inom läkarkåren är nog att genterapi inte fungerar, men den stämmer inte längre. Genterapi har gått från att vara en förhoppning och ibland övertro, som när fältet sammanfattades för Läkartidningen för 16 år sedan [1], till att bli något som är till verklig nytta för patienter med svåra sjukdomar. Det gäller fortfarande till största delen experimentella behandlingar, men vid flera åkommor har terapieffekter uppnåtts och utvecklingen går nu fort, i synnerhet för en del medfödda sjukdomar och vissa former av cancer.

Kort historik

Det är 45 år sedan begreppet genterapi introducerades [2]. Den första kliniska genöverföringen utfördes 1989, och år 2000 kom det stora terapeutiska genombrottet då forskare i Paris kunde visa att patienter med svår kombinerad immunbrist (SCID-X1) efter genterapi fick ett normalt fungerande immunsystem (Fakta 1) [2-9]. Tyvärr medförde dåtidens genterapivektorer ofta aktivering av endogena onkgener, vilket ledde till att flera patienter drabbades av leukemi, varav en avled. Utvecklingen har dock lett till att man i dag använder nya, säkrare metoder, som efter flera års uppföljning inte orsakat några sådana biverkningar.

Monogena sjukdomar (orsakade av mutation i ett enda arvsanlag) har länge varit attraktiva för experimentell klinisk genterapi. I dag är dock cancer den dominerande sjukdomsgruppen. Globalt har fler än 2 000 kliniska genterapiövningar med tusentals patienter genomförts.

Begrepp

Genterapipreparat hör till gruppen läkemedel för avancerad terapi, som även innefattar bearbetade celler och vävnadstekniska produkter (Tabell 1). Vid genterapi

HUVUDBUDSKAP

- Genterapi som koncept introducerades för 45 år sedan, men det är de senaste 5–10 åren som behandlingar blivit framgångsrika.
- Genterapipreparat utgörs vanligen av rekombinanta virus som bär på en terapigen.
- Exempel på sjukdomar med fungerande behandling är primär immunbrist och hemofili.
- I vissa fall består behandlingen av genmodifierade celler: exempelvis används T-lymfocyter som bär på syntetiska chimärreceptorer vid leukemi.
- En annan form av genetisk terapi är behandling med korta oligonukleotider.
- Redigering av arvs massa var för några år sedan ren utopi, men utförs nu i kliniska studier.

FAKTA 1. Milstolpar

1972: Konceptet klinisk genterapi presenteras i tidskriften Science [2].

1989: Genmärkta celler överförs till människa vid NIH (National Institutes of Health), USA. Neomycinresistensgen överförs med retrovirus för att spåra autologa tumörinfiltrerande celler från patienter med malignt melanom [3].

1990: Första genterapiövningarna vid svår kombinerad immundefekt orsakad av brist på enzymet adenosindeaminas (SCID-ADA) utförs vid Hospitale San Raffaele, Milano, Italien och NIH [4].

1995: Första svenska genöverföringen till patient utförs vid Huddinge sjukhus. Neomycinresistensgen överförs med retrovirus för att spåra kvarvarande myelomceller vid återfall efter autolog stamcellstransplantation [5].

1998: Vid Huddinge sjukhus genomförs den första svenska genterapibehandlingen av patienter med kardiovaskulär sjukdom genom injektion av plasmid med genen för vaskulär endotelcellstillväxtfaktor (VEGF) i hjärtmuskeln [6].

1998: I USA blir Vitravene (fomivirsen) den första av FDA (Food and Drug Administration) godkända behandlingen med oligonukleotider (mot CMV-retinit hos främst patienter med aids) [7]. Samma preparat godkändes av EMA (European Medicines Agency) år 1999 som första terapi med oligonukleotider i Europa.

1999: Första dödsfallet i en genterapistudie inträffar vid University of Pennsylvania, USA. Patienten Jesse Gelsinger, vars namn offentliggjorts, led av ärftlig ornitintranskarbamylasbrist och drabbades av en letal inflammatorisk reaktion orsakad av adenovirusvektor injicerad i leverartären.

2000: Botande behandling av SCID-X1, som genomförts vid Hôpital Necker i Paris, rapporteras i Science [8].

2001: Första godkända genterapipreparatet i världen (Gencicine; onkolytiskt virus mot tumörer) godkänns av Kinas läkemedelsverk. Inte godkänt av EMA eller FDA.

2012: Glybera (alipogentiparvovek) mot lipoproteinlipasbrist blir det första EMA-godkända genterapipreparatet.

2012: Första rapporten om effektiv behandling av B-cellslymfom med genmodifierade T-celler (CAR-T-cellsbehandling) utförd vid NIH, USA [9].

2015: Första svenska/europeiska terapin med CAR-T-celler utförs vid Akademiska sjukhuset i ett samarbete mellan Uppsala universitet och Karolinska universitetssjukhuset.

2017: Den första FDA-godkända genterapi blir CAR-T-celler för behandling av akut lymfatisk leukemi samt snart därefter för diffust storcelligt B-cellslymfom (Tabell 1).

rapi förs arvsmassa in i celler för att uppnå en terapeutisk effekt genom att komplettera ett skadat arvsanlag, reparera en skadad gen eller ge cellen en ny funktion. För att överföra hela gener används vektorer, eller bärare, som vanligen utgörs av rekombinanta virus som inte är sjukdomsframkallande.

En annan form av genterapi är behandling med syntetiska oligonukleotider [7]. Dessa består av upp till några tiotal av arvsmassans byggstenar, så kallade nukleotider, medan genomet i ett rekombinant virus består av tusentals sådana. En tredje form av genterapi är tillförsel av budbärar-RNA (mRNA). Eftersom utvecklingen här ännu inte nått så långt beskrivs denna behandling inte vidare i artikeln.

Tillförsel av nytt friskt anlag eller redigering

Det kanske mest uppenbara användningsområdet för genterapi där hela arvsanlag överförs är monogena sjukdomar. Sådana exempel är sjukdomar med recessiv nedärvning, såsom olika former av svår kombinerad immunbrist (exempelvis SCID-X1 och SCID-ADA) och blödersjuka. Genom att tillföra ett »friskt« arvsanlag kan en cell återfå förmågan att tillverka det protein som saknas.

Flera andra ärftliga bristtillstånd har också behandlats framgångsrikt, men antalet patienter är litet. Patienter med hemofili B har återfått förmågan att producera faktor IX så att behovet av tillförsel av rekombinant protein har minskat och i vissa fall upphört [10]. Nyligen har man dessutom använt en modifierad faktor IX som ger ökad förmåga att få blodet att koagulera, vilket också förbättrat behandlingseffekten.

De indikationer flest patienter behandlats för med genterapi är lymfom och leukemier. Med användning av genteknik har ett arvsanlag för ett artificiellt protein skapats (Figur 1). Proteinet innehåller tre delar och uttrycks i patientens egna T-lymfocyter. Extracellulärt utgörs proteinet av en antikropp som känner igen CD19, vilket är ett cellyteprotein som finns på såväl normala som maligna B-lymfocyter. Mittdelen består av en del av T-lymfocyten antigen-specifika receptor, medan den intracellulärt utgörs av kombinationer av olika cellsignaleringsproteiner. Proteinet kallas chimärisk antigenreceptor (CAR), och patientens T-lymfocyter som tillförts den nya genen benämns CAR-T-celler [9]. Hundratals patienter har behandlats framgångsrikt, men enstaka patienter får allvarliga biverkningar, inklusive hjärnödem av okänd genes, och flera dödsfall har rapporterats. Den sammantagna nyttan har ändå bedömts vara så stor att amerikanska FDA (Food and Drug Administration) 2017 godkände tisagenlecleucel (Kymriah), en CAR-T-behandling mot akut lymfatisk leukemi. Senare under 2017 godkändes ett annat genterapiläkemedel för indikationen diffust storcelligt B-cellslymfom.

Något helt nytt i genterapiarsenalen är användning av enzymer med förmågan att reparera skadade anlag i celler, vilket möjliggjorts främst via upptäckten av genredigeringsmetoden CRISPR/Cas9 (Figur 2). För 5 år sedan var detta en ren utopi, men utvecklingen har gått fort (Tabell 2). Upptäckten av CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) och CRISPR-associerade Cas-gener, ett slags gensax, hos prokaryoter har revolutionerat molekylärbiologi och gjort det både billigt och enkelt att förändra

TABELL 1. Godkända genterapiläkemedel

Generiskt namn (varunamn)	Typ av läkemedel	Indikation	Årtal/Myndighet
Fomivirsen (Vitravene) ^{1,2}	Oligonukleotid	Retinal cytomegalovirusinfektion	1998/FDA; 1999/EMA
Pegaptanib (Macugen) ¹	Oligonukleotid	Åldersrelaterad makuladegeneration	2004/FDA
Alipogentiparvovok (Glybera) ³	Human gen i adeno-associerat virus	Lipoproteinlipasbrist	2013/EMA
Mipomersen (Kynamro) ¹	Oligonukleotid	Hyperkolesterolemi	2013/FDA
Talimogen laherparepvek (Imlygic)	Onkolytiskt virus	Metastaserat melanom	2015/EMA, FDA
Eteplirsen (Exondys 51)	Oligonukleotid	Duchennes muskeldystrofi	2016/FDA
GSK2696273 (Strimvelis)	Genmodifierade celler	SCID-ADA	2016/EMA
Defibrotid (Defitelio) ⁴	Oligonukleotid	Veno-ocklusiv sjukdom	2016/FDA
Nusinersen (Spinraza)	Oligonukleotid	Spinal muskelatrofi	2016/FDA
Tisagenlecleucel (Kymriah)	Genmodifierade celler	Akut lymfatisk leukemi	2017/FDA
Axicabtagencicel (Yescarta)	Genmodifierade celler	Diffust storcelligt B-cellslymfom	2017/FDA

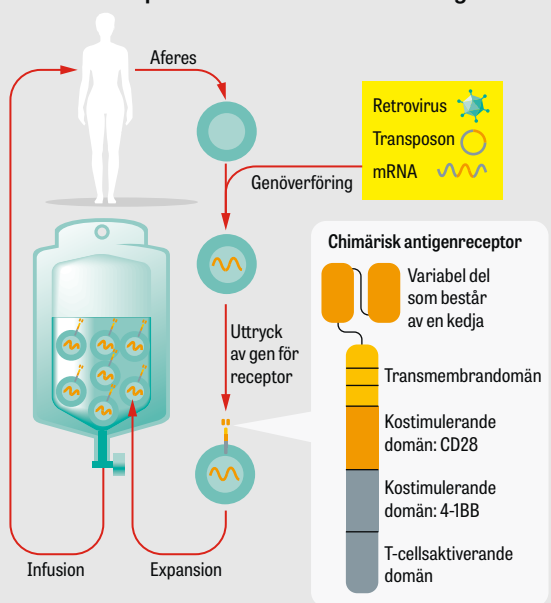
¹För utförligare beskrivning av fomivirsen, pegaptanib samt mipomersen, se [7].

²Preparatet säljs inte längre på grund av minskad efterfrågan.

³På grund av minimal efterfrågan samt mycket hög kostnad utan vitalindikation finns planer på att dra in preparatet, som är listat i Fass.

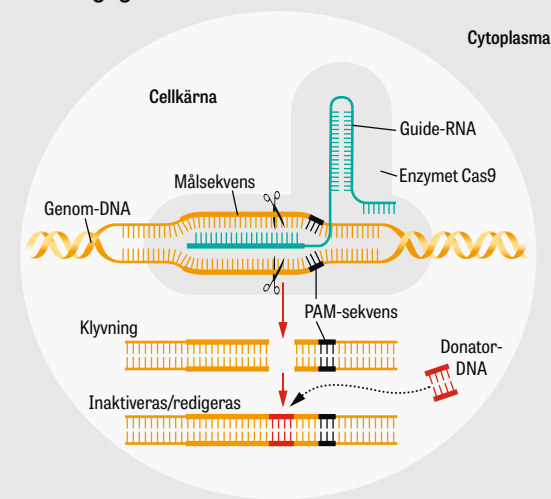
⁴Preparatet fungerar, till skillnad från de övriga listade, inte genom antisens utan har en annan verkningsmekanism.

FIGUR 1. Principen för CAR-T-cellsbehandling



► Principen för CAR (chimärisk antigenreceptor)-T-cellsbehandling. Lymfocyter isoleras från patienten genom aferes och den chimäriska receptorn överförs med retrovirus eller transposoner eller i form av mRNA. CAR består av flera delar, vilka visas nere till höger i figuren. T-lymfocyterna börjar uttrycka den nya receptorn och infunderas till patienten, där CAR-T-cellererna nu har fått förmågan att känna igen den tumörcell vars cellyteprotein den nya receptorn binder till. Efter bindningen dödas tumörcellerna av CAR-T-cellererna. Denna terapi godkändes av FDA (Food and Drug Administration) år 2017 (Fakta 1 och Tabell 1).

FIGUR 2a. CRISPR/Cas9 – skräddarsydd redigering av mänskligt genom



► CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) är ett slags nedärvt immunsystem som många bakterier har. Med hjälp av bland annat nukleaset Cas9 (CRISPR-associerat protein 9) kan bakterier förhindra infektioner med bakteriofager. Genom rekombinant DNA-teknik har systemet kunnat anpassas för användning i mänskliga celler, där gener kan inaktiveras eller redigeras i detalj. Ett syntetiskt guide-RNA som binder till enzymet Cas9 tillverkas. Detta guide-RNA binder till specifika målsekvenser i arvsmassan, och enzymet Cas9 klyver därefter arvsmassan. PAM (protospacer adjacent motif) är ett igenkänningsmotiv för nukleaset och utgörs av några baspar i omedelbar anslutning till målsekvensen. PAM-sekvensen varierar för olika nukleaser. Donator-DNA tillsätts om man vill redigera en gen.

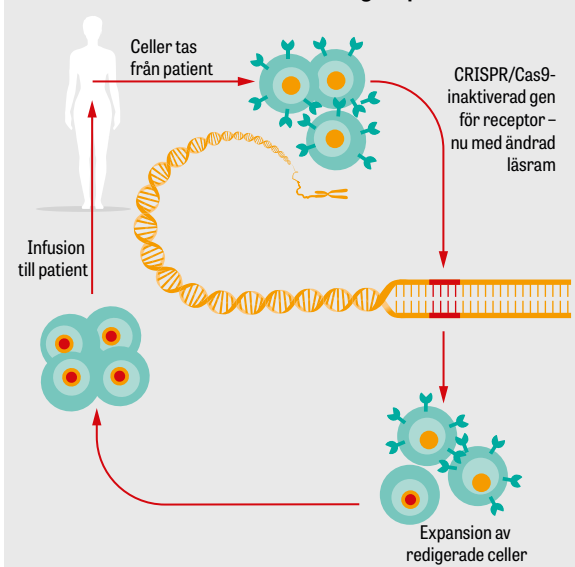
arvsanlag. Kliniska försök inleddes i Kina under hösten 2016. Hos en patient med lungcancer inaktiverades då anlaget för cellytemolekylen PD-1 (programmerad dödsreceptor 1; även kallad CD 279), en så kallad immun-kontrollpunktshämmare (immune checkpoint inhibitor), och de genmodifierade lymfocyterna återfördes därefter till patienten. Syftet var att förbättra möjligheten för T-lymfocyter att angripa tumörcellerna genom att inaktivera en molekyl som dämpar immunsvaret. Metoden utgör ett genterapeutiskt alternativ till behandling med antikroppar, som fungerar som immun-kontrollpunktshämmare, i syfte att få T-lymfocyter att angripa tumörceller mer effektivt. Kinesiska forskare har hunnit längst, med redan bortåt 20 behandlade patienter vilkas celler genomgått CRISPR/Cas9-redigering. Orsaken till att det gått så fort är bland annat att denna typ av försök godkänns lokalt i Kina utan att någon central myndighet är involverad. Då detta är så pass nytt är uppföljningen begränsad, och resultaten återstår att se.

I det ovan nämnda fallet inaktiverades en gen, men metoden lämpar sig även för att reparera skadade anlag hos patienter med ärftliga sjukdomar. CRISPR/Cas9-tekniken borde passa särskilt bra när det gäller mutationer som orsakar dominant nedärvd sjukdom, där det ofta inte hjälper att tillföra ett friskt anlag. Tabell 2 visar på flera olika indikationer och principer där man påbörjat, eller är nära, kliniska försök.

Genetisk terapi med oligonukleotider

Terapeutiska oligonukleotider har använts sedan 1990-talet. De kan vara i form av dubbelsträngat siRNA

FIGUR 2b. CRISPR/Cas9 – överföring till patientens DNA



► CRISPR/Cas9 används för att förändra arvsmassan genom att föra in en ny sekvens till kromosomalt DNA i patientens celler och på så sätt exempelvis påverka uttrycket av en yt-receptor. Celler som fått sin arvsmassa förändrad överförs därefter till patienten genom en infusion (för olika användningsområden, se Tabell 2).

eller bestå av enkelsträngade nukleinsyror. Den vanligaste formen är syntetiska oligonukleotider som består av endast ett 20-tal byggstenar (Tabell 1), vilka är riktade mot RNA och därför benämns antisens-RNA. Ett exempel är nusinersen (Spinraza), som godkändes i USA år 2016 för behandling av spinal muskeltrofi och som förändrar splitsningen av ett pre-mRNA [11].

I november 2017 rapporterades i New England Journal of Medicine om överföring av hela arvsanlaget, SMN1, med hjälp av en virusvektor. Samtidigt uppdaterades resultatet av behandling med Spinraza och en jämförelse mellan de två terapiformerna görs i en åtföljande redaktionell kommentar [12].

I år rapporterade Alnylam Pharmaceuticals om sitt nya siRNA, patisiran, för behandling av familjär transytretinamyloidosis (Skellefesyjukan). I en fas 3-studie uppnåddes mycket goda resultat och preparatet fick i november »genombrottsstatus« (breakthrough therapy designation) av FDA och »snabbare handläggning av registreringsansökningar« (accelerated assessment) av EMA. Flera företag har nått långt vad gäller nya oligonukleotidbehandlingar för ett flertal monogena sjukdomar, inklusive sådana med dominant nedärvning.

Framtida utmaningar

Ännu har få patienter behandlats med genterapi, och preparaten är främst till för ovanliga sjukdomar där det i dag saknas verksam behandling. Om större patientgrupper ska kunna behandlas krävs nya processer för storskalig framställning och distribution av genterapiprodukter. Behandlingarna är ofta mycket dyra då de normalt utvecklats för små patientgrupper. I dessa fall finns inget behov av storskalig tillverkning eftersom antalet patienter är för begränsat. Samtidigt finns det förutsättningar för att en behandling ska kunna ge bot. Därför behövs hälsoekonomis-

ka bedömningar. GlaxoSmithKline, som marknadsför Strimvelis för behandling av SCID-ADA, har en ekonomisk modell där återbetalning sker om terapin inte fungerar. Även med denna modell kan priset komma att överstiga vad sjukvården är beredd att betala. I den internationella diskussionen angående terapier för extremt sällsynta sjukdomar förekommer idéer om alternativ finansiering. Utöver medel från sjukvården diskuteras bidrag från stiftelser eller andra intressenter för att täcka kostnaderna. Självfallet kommer behandlingsresultatet att vara avgörande. De hälsoekonomiska analyserna bör också ta hänsyn till de långsiktiga effekterna eftersom ineffektiv underhållsbehandling på sikt kan bli väldigt kostsam.

Antalet godkända terapier med oligonukleotider förväntas öka snabbt. Även dessa läkemedel är dyra: i USA kostar behandling med Spinraza för spinal muskelatrofi 750 000 dollar under det första levnadsåret. När patenten gått ut förväntas terapi med oligonukleotider bli betydligt billigare.

Genterapier där hela arvsanlag överförs kommer sannolikt också att sjunka i pris, men produktionskostnaden är betydligt högre. Även om endast ett fåtal sådana preparat ännu har godkänts finns ett antal läkemedel i pipeline, till exempel behandling för blindhet, epidermolysis bullosa, hemofili och cancer.

Antalet allvarliga biverkningar vid genterapi har varit relativt litet bland de tusentals patienter som redan ingått i kliniska prövningar. Det kan kanske verka förvånande eftersom sådana ofta fått mycket stor uppmärksamhet, men det har säkert delvis att göra med att orsaken till biverkningar vid genterapi är lättare att fastställa än för andra preparat. Observationstiden för de flesta är i nuläget dock fortfarande kort, och det är viktigt att fortsatt vara observant eftersom negativa effekter av till exempel integrerande virusvektorer kan dröja. Skulle exempelvis tumorsuppressorgener inaktiveras, vilket kan förväntas när nya arvsanlag integreras i genom, kan det dröja lång tid innan även den andra kopian av anlaget genomgår en förändring. Endast långtidsuppföljning kommer att ge svar på hur säkra och effektiva behandlingarna är över tid. För enskilda patienter som framgångsrikt behandlats med genterapi är dock observationstiden mer än 15 år.

För att utveckla området i Sverige gör Vinnova och Vetenskapsrådet tillsammans med svensk akademi, industri och hälso- och sjukvård en mångmiljonsatsning på cell- och genterapi genom att finansiera ett nytt nationellt centrum - CAMP (Center for Advanced Medical Products) - som under en 6-årsperiod kom-

TABELL 2. Redigering av arvsanlag¹

Exempel på sjukdom	Princip	Överväganden/mekanism
Ärftlig immunbrist	Reparera	Ofta många olika mutationer, vilket medför en hög kostnad då behandlingen skräddarsys för varje patient. Reparation av blodstamcell.
Ärftlig immunbrist	Ersätta	Tillvarata existerande regulatoriska genskvenser och där införa ett cDNA (bildar ett normalt mRNA som saknar introner). Fungerar för nästan alla mutationer. Reparation av blodstamcell.
Beta-hemoglobinopati	Förändra	Förändra arvsanlaget för fetalt gamma-globin så att produktionen behålls. Förändring av blodstamcell. ²
Cancer	Förändra	Inaktivera anlaget för PD-1 för att T-celler ska angripa tumörer (genetisk kontrollpunktshämmare). Studeras vid lungcancer och nasofaryngealt karcinom.
Hiv	Förändra	Defekt CCR5-receptorprotein skyddar mot hiv. Inaktivera CCR5 i T-lymfocyter eller i blodstamceller.

¹Har möjliggjorts främst via upptäckten av CRISPR/Cas9, ett enzymatiskt system som bakterier utvecklat för att försvara sig mot virus, men som anpassats för att kunna reparera och förändra gener hos människa.

²Transkriptionsfaktorn BCL11A är en repressor för uttrycket av fetalt gamma-globin. Genom att selektivt förändra den DNA-sekvens till vilken repressorn binder, bibehålls uttrycket efter födseln.

mer att arbeta med att få fram nya gen- och cellterapibaserade behandlingar till kliniskt bruk. Mer specifikt kommer CAMP, som baseras på redan befintliga infrastrukturer inom akademi, hälso- och sjukvårdsregioner, företag och forskningsinstitut i Sverige, att arbeta med utmaningar såsom processutveckling, tillverkning, kvalitetskontroll samt regulatoriska, juridiska och etiska aspekter.

Såväl genterapi där cellernas arvsmassa förändras som behandling med oligonukleotider har under de senaste åren visat sin stora potential. Vägen till framgång har varit allt annat än spikrak, men grundforskning, kombinerad med ökad förståelse av sjukdomsmekanismer och avancerad läkemedelsutveckling, har gjort skillnad. Det är för tidigt att sia om den framtida utvecklingen, men det är principiellt mycket viktigt med dessa genombrott eftersom det rör sig om helt nya terapiformer. Det är särskilt värt att notera att det nu finns verksamma behandlingar för flera sjukdomar där det tidigare fanns mycket lite, eller ibland nästan inget alls, att erbjuda. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:EWYL*

REFERENSER

- Smith CIE. Genterapin kanske på väg att infria förväntningarna. Dock ännu inte en riskfri behandlingsmetod. *Läkartidningen*. 2001;98(9):924-6.
- Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? *Science*. 1972;175(4025):949-55.
- Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, et al. Gene transfer into humans - immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med*. 1990; 323(9):570-8.
- Bordignon C, Notarangelo LD, Nobili N, et al. Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA - immunodeficient patients. *Science*. 1995;270(5235):470-5.
- Alici E, Björkstrand B, Treschow A, et al. Long-term follow-up of gene-marked CD34+ cells after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer Gene Ther*. 2007;14(3):227-32.
- Sarkar N, Rück A, Källner G, et al. Effects of intramyocardial injection of phVEGF-A165 as sole therapy in patients with refractory coronary artery disease - 12-month follow-up: angiogenic gene therapy. *J Intern Med*. 2001;250(5):373-81.
- Lundin KE, Gissberg O, Smith CI. Oligonucleotide therapies: the past and the present. *Hum Gene Ther*. 2015;26(8):475-85.
- Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint-Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*. 2000;288(5466):669-72.
- Sadelain M. CAR therapy: the CD19 paradigm. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3392-400.
- Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2357-65.
- Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016;388:3017-26.
- van der Ploeg AT. The Dilemma of two innovative therapies for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1786-7.

SUMMARY

Gene therapy – from idea to reality

Gene therapy was originally proposed 45 years ago, but it is only during the last 5-10 years that significant clinical benefit has been demonstrated. Gene therapy is in most cases in the form of engineered viruses carrying a therapeutic gene. Examples of successfully treated disorders are primary immunodeficiencies and hemophilias. In some cases, gene therapy consists of genetically modified cells, such as when chimeric antigen receptors are stably introduced into T lymphocytes, and used as tumor therapy, mainly for leukemias. Genetic therapy also includes oligonucleotides, which consist of around 20 nucleotides. Several such compounds have been approved for clinical use. Gene editing, which was a utopia only a few years ago, has now become a clinical reality. In the main, rather small patient groups have been treated and a future challenge is the scale-up of manufacturing processes and the cost-effective use of the new therapies.