

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) – die kooperative Studiengruppe

P. Brauchli^a, U. Wagner^a, M. Zuber^b, R. Herrmann^c

Die akademische klinische Forschung in der Schweiz ist heute in den meisten Fächern wenig vernetzt. In der Onkologie gibt es mit der SAKK ein nationales Netzwerk, das klinische Studien durchführt. Die SAKK entstand vor 40 Jahren als innovativer Zusammenschluss von wenigen Zentren und ist heute eine starke kooperative Gruppe, weil die Durchführung von profitunabhängigen klinischen Studien je länger je mehr ein notwendiges und lohnendes Unterfangen zum Nutzen der Patienten und der Gesellschaft insgesamt ist. Nur dank dieser Forschung lässt sich eine evidenzbasierte Medizin erreichen. Dieser Artikel erläutert Zweck und Ziele der SAKK, beschreibt aktuelle Tätigkeiten und entwirft Perspektiven.

- Erreichen einer Führungsrolle der SAKK in internationalen Forschungsprojekten;
- Untersuchung der Lebensqualität von kurativ und palliativ behandelten Tumorpatienten;
- Teilnahme an internationalen Präventionsstudien im Bereich Mammakarzinom.

Mit der an die Leistungsvereinbarung geknüpften Finanzierung übernimmt der Bund den grössten Anteil der Aufwendungen der SAKK [1].

Einleitung

Die Fortschritte in der Medizin erfolgen in aller Regel in kleinen Schritten. Deshalb ist es notwendig, dass neue Standards vor ihrer allgemeinen Akzeptanz in klinischen Studien verifiziert und erweitert werden. Jüngste Beispiele zeigen, dass Therapien bei der praktischen Anwendung nicht immer halten, was sie aufgrund der Zulassungsstudien erwarten lassen. Mit der Marktzulassung von Medikamenten bleiben in der Regel entscheidende Fragen zur Anwendung unbeantwortet. Dazu gehören beispielsweise: Fragen nach der optimalen Patientenselektion, Dosierung, Therapiedauer, Möglichkeiten zur Kombinationstherapie und Kosteneffizienz. Aus diesen Gründen müssen nach der Marktzulassung insbesondere Phase-III-Studien mit spezifischen, medizinischen Fragestellungen durchgeführt werden.

Aufgrund der erforderlichen hohen Patientenzahlen und der Komplexität der Methodik braucht es überregionale Strukturen für diese Forschung. Für die patientenorientierte klinische Krebsforschung übernimmt die SAKK diese Funktion in der Schweiz.

Im Rahmen der langjährigen Kooperation mit der Schweizerischen Eidgenossenschaft besteht eine Leistungsvereinbarung, die Ziele, Forschungsschwerpunkte und zu erbringende Leistungen der SAKK regelt. Die Leistungsvereinbarung für die Jahre 2004–2007 umfasst unter anderem folgende Punkte:

- Verbesserung der Behandlung bei den häufigsten Tumorarten;

Geschichtlicher Hintergrund

In früheren Jahren waren Chirurgie und Radiotherapie die einzigen Grundlagen der Tumorthherapie. Ende der fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts begann insbesondere das amerikanische *National Cancer Institute* mit der systematischen präklinischen Testung und klinischen Erprobung von Substanzen im Hinblick auf ihre antitumoröse Wirkung. Im Zuge dieser Entwicklung bildeten sich in den USA erste kooperative Studiengruppen. Diese führten im Auftrag des *National Cancer Institutes* klinische Studien durch und begründeten so die eigentliche patientenorientierte klinische Krebsforschung.

Schweizer Ärzte, die nach Forschungsaufenthalten aus den USA zurückkehrten, gründeten die Schweizerische Chemotherapiegruppe, die 1971 in SAKK umbenannt wurde, um dem Anspruch einer nationalen, interdisziplinären kooperativen Gruppe nachzukommen [2].

In den siebziger Jahren pflegte die SAKK enge Kooperationen mit amerikanischen kooperativen Studiengruppen. In den achtziger Jahren hat die SAKK vor allem bei den gastrointestinalen Tumoren und dem Mammakarzinom – dank der Teilnahme an Studien der *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) auch im Bereich der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms – bedeutende Studien durchgeführt und publiziert.

1991 wurde die damalige SAKK in das Schweizerische Institut für angewandte Krebsforschung (SIAC) überführt [3]. Unter dem Dach des SIAC wurde das noch heute geltende Drei-

a Direktor SAKK

b Vizepräsident SAKK

c Präsident SAKK

Korrespondenz:
SAKK Koordinationszentrum
Effingerstrasse 40
CH-3008 Bern

Internet: www.sakk.ch

Sparten-Modell der angewandten onkologischen Forschung mit den folgenden Domänen und Hauptaufgaben geschaffen:

- Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK): Klinische Krebsforschung bei Erwachsenen;
- Vereinigung schweizerischer Krebsregister (VSKR): Epidemiologische Studien über Krebshäufigkeit, Erforschung von Risikofaktoren und Auswertung von Präventionsprogrammen;
- Schweizerische Pädiatrische Onkologiegruppe (SPOG): Klinische Krebsforschung bei Kindern und Jugendlichen.

Zweck und Ziele der SAKK

Der Zweck der Arbeitsgemeinschaft ist die patientenbezogene Krebsforschung, insbesondere durch gesamtschweizerische kooperative Untersuchungen und Zusammenarbeit mit ausländischen Zentren und Studiengruppen. Das wichtigste Ziel ist es, unter Berücksichtigung aller Modalitäten die Tumorthapien weiterzuentwickeln. Die im folgenden aufgeführten Beispiele zeigen einige der aktuell untersuchten Fragestellungen auf.

Wertigkeit der präoperativen Therapie zur kurativen Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkrebses [4]

Bei einem Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungentumor im Stadium IIIB ist der Tumor lokal fortgeschritten, indem bereits die Lymphknoten im Mediastinum auf der tumorfreien Gegenseite befallen sind. Wegen der hohen Wahrscheinlichkeit eines Rückfalles wurde eine Operation bisher als nicht sinnvoll erachtet. Die Studie SAKK 16/01 prüft, ob diese Patienten durch eine intensive Vorbehandlung (Chemotherapie gefolgt von Radiotherapie) einer Operation mit kurativer Intention zugeführt werden können, wobei die unerwünschten Effekte vertretbar bleiben müssen. An dieser Studie nehmen nur Schweizer Zentren teil.

Patientenfreundliche Rekonstruktion nach Operation des primären Rektumkarzinoms [5]

Bei der operativen Entfernung eines Rektumkarzinoms stellt die optimale Rekonstruktion des Darmausgangs eine vieldiskutierte Frage dar. In einer randomisierten Phase-III-Studie werden daher drei Rekonstruktionstechniken vor allem im Hinblick auf die langfristige Lebensqualität (Reservoir- und Defäkationsfunktion) untersucht.

Verlängerung des rezidivfreien Überlebens beim Non-Hodgkin-Lymphom [6]

Rituximab (Mabthera[®]) ist seit mehreren Jahren zur Behandlung von Patienten mit bestimmten Non-Hodgkin-Lymphomen registriert. In einer Publikation der SAKK [7] konnte gezeigt werden, dass zusätzlich zur registrierten vierwöchigen Initialtherapie eine achtmonatige Erhaltungstherapie die rezidivfreie Zeit signifikant und klinisch relevant verlängert. Das zurzeit aktive Protokoll SAKK 35/03 untersucht nun die Frage, ob durch den Einsatz von weiteren Infusionen die Dauer der Remission verlängert wird. Da bei einer verlängerten Behandlung die zusätzlichen Behandlungskosten beträchtlich sind, wird überprüft, welchen Nutzen die Patienten insgesamt erhalten. Da die Rekrutierungsdauer auf drei Jahre und die maximale Behandlungsdauer auf fünf Jahre angesetzt ist, verlässt der letzte Patient dieser Studie den Behandlungsteil voraussichtlich im Jahre 2012, wobei die Nachbeobachtungszeit zur Erfassung des primären Endpunkts vermutlich bis ins Jahr 2017 dauert. Diese internationale Multizenterstudie wird unter der Federführung der SAKK durchgeführt.

Therapieoptimierung beim Hodgkin-Lymphom [8]

Zur Weiterentwicklung der Therapie des Hodgkin-Lymphoms nimmt die SAKK seit Jahren an den Studien der Deutschen Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe teil. Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms erzielt heute hohe Erfolgsraten, die mit den zurzeit verfügbaren Therapien kaum gesteigert werden können. Ein Nachteil der heutigen Behandlungsstrategie sind Spätfolgen wie z. B. Zweittumoren, die nach Jahrzehnten auftreten können. Das Ziel der laufenden Studien ist es, die Therapie für verschiedene Stadien unter Berücksichtigung der Spätfolgen zu optimieren. Deshalb ist eine Erhebung der Lebensqualität und eine aufwendige, lebenslängliche Betreuung und Erfassung der auftretenden Spätfolgen von grösster Bedeutung. Da hier keine patentgeschützten Medikamente eingesetzt werden, besteht seitens der Industrie kein Interesse an einer solchen Fragestellung.

Leistungsausweis der SAKK

Die SAKK hat in verschiedenen Indikationen Beiträge zur Optimierung von Therapien geleistet und hat sich dank zahlreicher Publikationen, aber auch Workshops und Kooperationen national und international einen Namen gemacht. Im Jahr 2004 wurden aus SAKK-Studien 16 Publika-

tionen veröffentlicht, die einen Impactfaktor von 80,6 aufwiesen. Durch die Zusammenarbeit mit der IBCSG und mit weiteren ausländischen Gruppen kamen weitere Impactfaktoren von 26,2 bzw. 76,5 dazu.

Per 1. Juni 2005 sind 20 selbstentwickelte Studien der SAKK aktiv und 4 Protokolle sind in Entwicklung. Daneben beteiligt sich die SAKK an 10 Studien der IBCSG und 11 Studien ausländischer Studienorganisationen.

Forum für Diskussionen und Wissenstransfer

Die Erkenntnis, dass eine optimale klinische Versorgung von Tumorpatienten nur im Zusammenspiel der verschiedenen medizinischen Disziplinen gelingt, setzte sich in der SAKK früh durch. Die SAKK stellt daher ein einzigartiges Forum zur innerdisziplinären, interdisziplinären und interregionalen Diskussion über Behandlungsstandards und Forschungsprojekte dar, an der Spezialisten aus den verschiedenen regionalen Zentren beteiligt sind. Insbesondere die Arbeit in den Projektgruppen koordiniert die patientenorientierte onkologische Forschung in der Schweiz. Die Mitarbeit in den verschiedenen Gremien der SAKK ermöglicht Nachwuchsförderung.

Dank der Vernetzung mit ausländischen Studiengruppen ist ein ständiger Kontakt und Austausch mit internationalen Experten möglich. Ärzte aus der SAKK übernehmen führende Rollen in bedeutenden, internationalen kooperativen Gruppen [9].

Hoher Standard der onkologischen Versorgung

Die SAKK hat die Entwicklung und Standardisierung der Tumorbehandlung in unserem Land ganz entscheidend geprägt und uns in früheren Jahrzehnten einen Vorsprung erlaubt, um den wir gesamteuropäisch in Fachkreisen beneidet wurden [3]. Weil die Schweiz mit der SAKK ein flächendeckendes Netzwerk zur Studiendurchführung besitzt, können auch heute noch neue Erkenntnisse zur Patientenbetreuung rasch und flächendeckend umgesetzt werden. Der Verdienst um den nach wie vor hohen Standard der onkologischen Betreuung in der Schweiz [10] fällt somit zumindest teilweise auf die Aktivitäten der SAKK zurück.

Nutzen für Krebspatienten in der Schweiz

Durch die SAKK erhalten Krebspatienten in der Schweiz die Möglichkeit, im Rahmen einer klinischen Studie behandelt zu werden. Die in klinischen Studien verfolgten Therapiekonzepte basieren auf der verfügbaren Literatur und einem

Konsens von Fachleuten. Insbesondere durch die Teilnahme an einer Phase-III-Studie hat ein Patient die Gewissheit, dass er entweder mit der bestmöglichen Standardtherapie oder einer neuen Methode behandelt wird, von der erwartet wird, dass sie mindestens so wirksam ist wie die Standardbehandlung. Zudem dürfte die Qualitätssicherung bei einer Behandlung in einer klinischen Studie ein höheres Mass erreichen als bei einer Behandlung im Routinebetrieb.

Translational Research

Mit Translational Research sollen die Ursachen und der Verlauf von Krebserkrankungen besser verstanden und die Grundlagen für die Entwicklung von neuen Medikamenten gelegt werden. Es sollen aber auch prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg und das Auftreten von Nebenwirkungen erkannt werden. In Kooperation mit verschiedenen Kliniken erstellt die SAKK Tumorbanken, welche Gewebe von Patienten asservieren, die an klinischen Studien teilnehmen. Dank dieser Tumorbanken können einerseits die im Studienprotokoll spezifizierten Fragen beantwortet werden; andererseits kann, sobald eine relevante Fragestellung auftaucht, rasch auf das verfügbare Material zurückgegriffen werden.

Ausbildung zur Durchführung von klinischen Studien

Jeder angehende Onkologe kommt während seiner Weiterbildung zwangsläufig in Kontakt mit klinischen Studien, da an allen grossen Kliniken SAKK-Studien durchgeführt werden.

Die SAKK leistet zudem mit den Halbjahresversammlungen und der Durchführung von Seminaren zur Methodik klinischer Forschung vielfältige Beiträge zur Aus- und kontinuierlichen Weiterbildung, insbesondere der Prüfarzte, Data Manager in den Zentren, Studienschwestern und der Mitarbeiter am Koordinationszentrum.

Struktur der SAKK

Die SAKK besteht gemäss Vereinsstatuten aus neun Mitgliedern und den im folgenden beschriebenen Organen.

Forschungsrat

Der Forschungsrat ist das oberste Vereinsorgan der SAKK und beschliesst die Aktivitäten der SAKK; die Regelung der damit verbundenen Grundsätze in programmatisch konzeptioneller, finanzieller und operativer Hinsicht. Aus allen Regionen wird ein stimmberechtigter Zentrumsvertreter in den Forschungsrat delegiert. Weitere

Vertreter aus den Projektgruppen und dem Koordinationszentrum sind mit beratender Stimme anwesend. Präsident und Vizepräsident gehören typischerweise unterschiedlichen medizinischen Disziplinen an; in der Regel der medizinischen Onkologie (Prof. Dr. med. R. Herrmann) und der Chirurgie (PD Dr. med. M. Zuber).

Exekutivkomitee

Das Exekutivkomitee setzt sich aus dem Präsidenten, dem Vizepräsidenten und weiteren Mitgliedern zusammen. Dieses Gremium setzt die vom Forschungsrat beschlossenen Aktivitäten um, überwacht die Studientätigkeit, vertritt die Interessen der SAKK in anderen Organisationen und entwickelt Strategien und Visionen.

Regionen

Ordentliche Mitglieder des Vereins sind die klinisch-onkologischen Hauptzentren an den Kantons- und Regional- bzw. Universitätsspitalen Aarau, Basel, Bern, Chur, Genf, St. Gallen, Tessin, Waadt/Neuenburg und Zürich. Diese Orte sind Behandlungs-, Forschungs- und Ausbildungszentren zugleich. Die SAKK besteht somit aus einem Netz von Zentren und erfahrenen Studienärzten. In den Regionen gibt es in der Regel neben dem Hauptzentrum auch kleinere Spitäler sowie Onkologinnen und Onkologen in der Praxis, die ebenfalls an Studien teilnehmen können. In Zukunft können ausländische Zentren als assoziierte Mitglieder der SAKK aufgenommen werden.

Die Philosophie der SAKK beruht auf dem Bestreben, die Krebsbehandlung so zu gestalten, dass daraus wissenschaftliche Ergebnisse abgeleitet werden können [11]. Die Zentren versuchen daher, Patienten soweit als möglich innerhalb von klinischen Studien zu behandeln.

Projektgruppen

Die wissenschaftliche Forschung erfolgt innerhalb der Projektgruppen. Diese Gruppen sind indikationsspezifisch mit Vertretern verschiedener Fächer zusammengesetzt. Sie erarbeiten Strategien zur Verbesserung der Behandlungskonzepte und setzen diese allenfalls in ein SAKK-Protokoll um. Projektgruppen verfolgen eine mittelfristige Strategie zur Therapieoptimierung, sollten aber gleichzeitig die Möglichkeit haben, international kompetitive Studien durchzuführen, die zum Beispiel mit der Neueinführung eines Medikamentes entstehen können.

Bei seltenen Tumorerkrankungen, bei denen in der Schweiz kein eigenes Projekt durchgeführt werden kann, versuchen die Projektgruppen an Studien von ausländischen Studiengruppen teil-

zunehmen. Durch solche Projekte haben sich zum Teil langjährige Kooperationen insbesondere mit französischen, deutschen und einer holländischen Studiengruppe ergeben, bei denen evidenzbasierte Therapien durch Generationen von Studienprotokollen verbessert werden.

Im Zuge der laufenden Restrukturierung wurde die Anzahl Projektgruppen gemäss dem Leistungsauftrag auf die häufigsten Tumorarten beschränkt.

Das Koordinationszentrum

Das Koordinationszentrum der SAKK befindet sich im Haus der Schweizerischen Krebsliga in Bern. In diesem Dienstleistungszentrum arbeiten die Spezialisten, die jeweils spezifische Kernkompetenzen zur Studiendurchführung beisteuern. Das Koordinationszentrum umfasst die Abteilungen Administration, Informatik, Statistik, Studienkoordination sowie zusammen mit der IBCSG das *Safety Office* und die Abteilung Lebensqualität. In der Studienkoordination sind die Kompetenzen Studienkoordination, Monitoring und *Flying Data Management* (für Zentren ohne eigenes Data Management) zusammengefasst.

Protokollentwicklung und Durchführung einer Studie nach GCP

Die Entwicklung eines Studienprotokolls umfasst, aufbauend auf der wissenschaftlichen Fragestellung, die Wahl eines Designs, der Endpunkte und der statistischen Parameter. Ein Studienprotokoll umfasst heute über 100 Seiten, auf denen das genaue Vorgehen geregelt wird. Die Durchführung der Studie umfasst die Einhaltung jener umfangreichen Pflichten, die in der Richtlinie *Good Clinical Practice der International Conference on Harmonisation (GCP-ICH)* vorgeschrieben sind. Dazu gehören zum Beispiel das Data Management, das Monitoring der Prüforte, das Safety Monitoring, das Führen eines *Trial Master Files* am Prüfort und am Koordinationszentrum, die kontinuierliche Ausbildung der an Studien beteiligten Personen, die Kommunikation mit den Zentren und den Behörden, allfällige Modifikationen von laufenden Protokollen (Amendments) sowie Zwischen- und Endauswertungen.

Die durch den Einschluss von Patienten in Studien entstehende Arbeit wird den Zentren teilweise entgolten. Zudem werden gewisse Pauschalen für besondere Leistungen ausbezahlt. Der Grossteil der Arbeit der klinischen Forscher wird von der SAKK nicht vergütet.

Ausblick

Im Vergleich zu den Gründerjahren der SAKK sind die Aufwendungen zur Durchführung von klinischer Forschung enorm gestiegen. Die im Heilmittelgesetz spezifizierten Voraussetzungen beinhalten insbesondere erhöhte Ansprüche an Patientensicherheit und Datenqualität sowie ein gesteigertes Informationsbedürfnis der Behörden. Im Bemühen, eine optimale Patientensicherheit zu erreichen, wird die klinische Forschung erheblich verteuert und damit ausserhalb der Industrie stark erschwert. Es ist zu hoffen, dass in Zukunft die Höhe des Aufwands differenziert werden wird, je nachdem, ob eine Studie zur Marktzulassung oder zur Therapieoptimierung mit bekannten Medikamenten durchgeführt wird. In der EU gibt es bereits Hinweise darauf, dass der zunehmende administrative Aufwand einerseits und die geringe staatliche Förderung der onkologischen klinischen Forschung andererseits eine forschungsverhindernde Wirkung haben. Dies wird mit der Zeit zu einer Verschlechterung der Betreuung von Krebspatienten führen [12].

Die SAKK bewegt sich mit ihren Tätigkeiten im Spannungsfeld Ethikkommission – Swissmedic – akademische Wissenschaften – Kliniker und Forscher. Wie die letzten Jahre gezeigt haben, sind mit der Einführung des Heilmittelgesetzes viele unklare Punkte geschaffen worden [13], die für eine Effizienzsteigerung möglichst bald ausgeräumt werden sollten.

Die akademische, angewandte klinische Forschung in der Schweiz ist im Umbruch [14, 15]. In seiner Botschaft über die Förderung von Bildung, Forschung und Technologie in den Jahren 2004–2007 [1] fordert der Bundesrat eine Stärkung der klinischen Forschung in der Schweiz. Die Botschaft erwähnt ebenfalls eine Reorganisation der klinischen Forschung, die eine Förderung durch den Nationalfonds vorsieht. In diesem Umfeld entstehen viele Herausforderungen, und wir sind überzeugt, dass die profitunabhängige Forschung – nicht nur in der Onkologie – an Bedeutung zunehmen muss und wird. Die SAKK ist ein Beispiel, dass in der Schweiz hochstehende akademische klinische Forschung betrieben werden kann.

Literatur

- 1 Schweizerische Eidgenossenschaft. Botschaft über die Förderung von Bildung, Forschung und Technologie in den Jahren 2004–2007 vom 29. November 2002. www.bbt.admin.ch/dossiers/bildung/d/bft.pdf.
- 2 Alberto P. Naissance de la SAKK: de la préhistoire à l'oncologie pluridisciplinaire. *Schweizer Krebsbulletin* 2001;Juni:77-9.
- 3 Senn H-J. 35 Jahre klinische Krebsforschung in der Schweiz: vom Nichts über die SAKK zum SIAK. *Schweizer Krebsbulletin* 2001;Juni:79-81.
- 4 Protocol SAKK 16/01. Preoperative chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with operable stage IIIB disease: A prospective phase II trial.
- 5 Protocol SAKK 40/04. Clinical function after total mesorectal excision and rectal replacement. A prospective randomized trial comparing side-to-end anastomosis, colon-J-pouch and straight coloanal anastomosis.
- 6 Protocol SAKK 35/03. Comparing two schedules of rituximab maintenance in rituximab-responding patients with untreated, chemotherapy resistant or relapsed follicular lymphoma: A randomized phase III trial.
- 7 Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103(12):4416-23.
- 8 Protokolle HD13, 14, 15. Qualitätssicherungsprotokolle zur Primärtherapie des Hodgkin-Lymphoms für frühe, mittlere und fortgeschrittene Stadien.
- 9 Goldhirsch A. Importance of cooperative cancer trials. *Schweizer Krebsbulletin* 2001;Juni:82.
- 10 Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P and the EURO-CARE Working Group. Life expectancy and cancer survival in the EURO-CARE-3 cancer registry areas. *Ann Oncol* 2003; 14(S5):v28-v40.
- 11 Cavalli F. Das SIAK aus gesundheitspolitischer Sicht. *Schweizer Krebsbulletin* 2001;Juni:89-90.
- 12 European Cancer Research Managers Forum (ECRM). European Cancer Research Funding Survey. 2005, March. www.ecrmforum.org.
- 13 Castiglione M, Stahel R, Studer R. Klinische Versuche, Haftpflicht und Versicherungsverträge. *Schweiz Ärztezeitung* 2002;83(46):2479.
- 14 Schweizerische Wissenschafts- und Technologierat (SWTR). Klinische Forschung in der Schweiz. Empfehlungen des Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierates. SWTR-Schrift 3. 2002. www.swtr.ch/swtr_ger/_klinischeforschung.htm.
- 15 Meier-Abt P. Klinische Forschung in der Schweiz. Vom Sorgenkind zum Vorzeigeobjekt. *SAMW bulletin* 2005;1:1-4.