

Vad är ATMP och hur kan Sverige säkerställa en god, långsiktig och effektiv implementering till vården?

En kartläggning av Sirona Health Solutions - September 2022

Innehåll

01 Inledning

02 Potential med ATMP

03 Nulägesanalys av ATMP i Sverige

04 Föreslagna åtgärder för att säkerställa en god implementering av ATMP

05 Sammanfattning och avslutande ord



Denna rapport är framställd av **Sirona Health Solutions** med syfte att bidra till en ökad kunskap om Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP). Vi ämnar att skapa en förståelse om: skillnaden mellan precisionsmedicin och ATMP, potentialer och utvecklingen av ATMP, samt viktiga åtgärder som krävs för att övervinna identifierade hinder och säkerställa en god implementering av ATMP. Sirona har intervjuat representanter från industrin, akademien, sjukhus, myndigheter, regioner, branschföreningar och patientorganisationer för att fånga olika infallsvinklar och skapa ett helhetsperspektiv om ATMP. Samtliga intervjuer genomfördes under augusti och september 2022. Genom att kartlägga många involverade parter inom ATMP i Sverige kan Sirona bidra med ett externt och opartiskt perspektiv om området och inom föreslagna åtgärder för en god utveckling och patientnytta. Denna rapport är ett projekt utan extern finansiering eller uppdragsgivare.

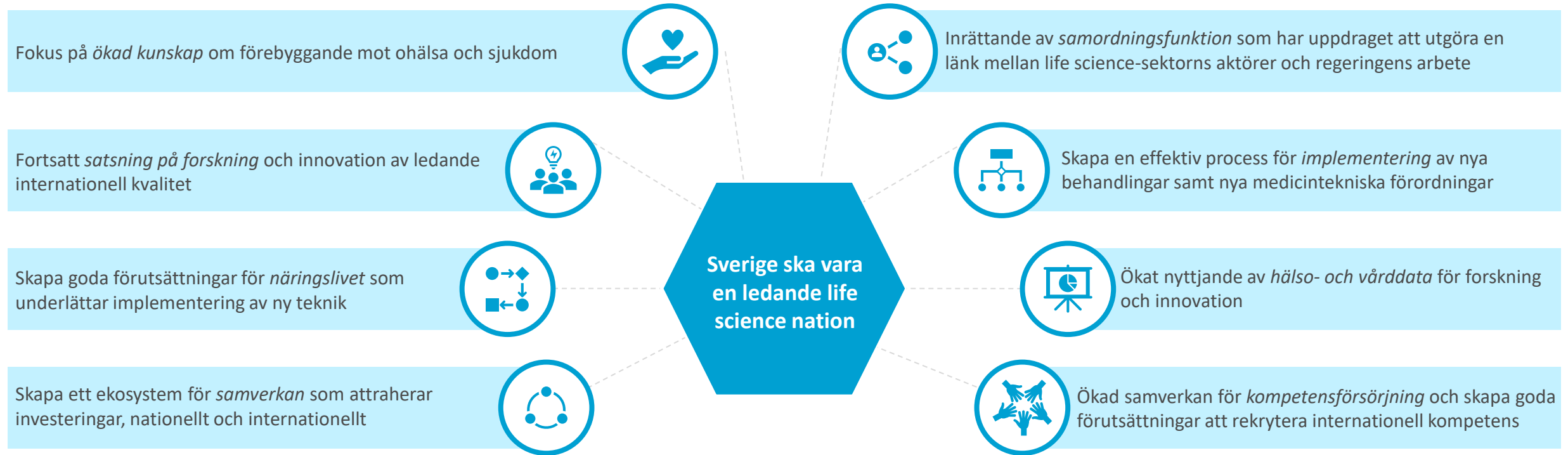
ATMP är läkemedel som är baserade på gener, celler eller vävnader, och utgår från den *individuella patienten* för att kunna behandla svårartade sjukdomar där konventionell terapi inte räcker till. ATMP har potential att behandla sjukdomar som inte går idag, vilket genererar värde genom att fler får möjlighet till att överleva, leva längre och/eller en bättre hälsa. Genom att ATMP kan omvandla en långtidsbehandling till en engångsbehandling med bestående effekt kan dessa läkemedel även reducera kostnader för hälso- och sjukvården på sikt. ATMP utvecklas i hög takt globalt och står inför ett internationellt genombrott inom medicinsk forskning; fler läkemedel förväntas introduceras på marknaden inom snar framtid.

Sirona är ett analys- och konsultbolag inom hälso- och sjukvård och life science med ett starkt fokus på proaktiv, preventiv och personcentrerad vård. Vi arbetar med kunder på alla nivåer från regeringsnivå som departement och myndigheter till regioner, sjukhus, kommuner och privata aktörer. Vi är ett 30-tal konsulter med varierande bakgrunder och erfarenheter; hos oss arbetar ex. läkare, hälsoekonomer, sjuksköterskor, forskare och ingenjörer. Sirona erbjuder även ett omfattande expertnätverk som utgörs av samarbetspartners med lång och djup kompetens inom bl.a. vård, omsorg, läkemedel och medtech. Vi är en samarbetspartner i alla faser av ett utvecklingsarbete; från analys och strategi till implementering och uppföljning.



Regeringens mål är att Sverige ska vara en ledande life science nation 2030 som är drivande i att säkerställa att dagens forskning blir morgondagens behandlingar

Regeringens åtta delmål inom den nationella strategin för life science



"Företag, universitet, samt offentliga aktörer, som bidrar till att främja hälsa. Sektorn innefattar forskning, högre utbildning och innovation samt utveckling av läkemedel och medicintekniska produkter." – Life science sektorn enligt Regeringskansliet



För att uppnå målen inom den nationella strategin för life science krävs en utveckling av vården som ökar möjligheterna till en mer *individanpassad, jämlik och skräddarsydd vård*

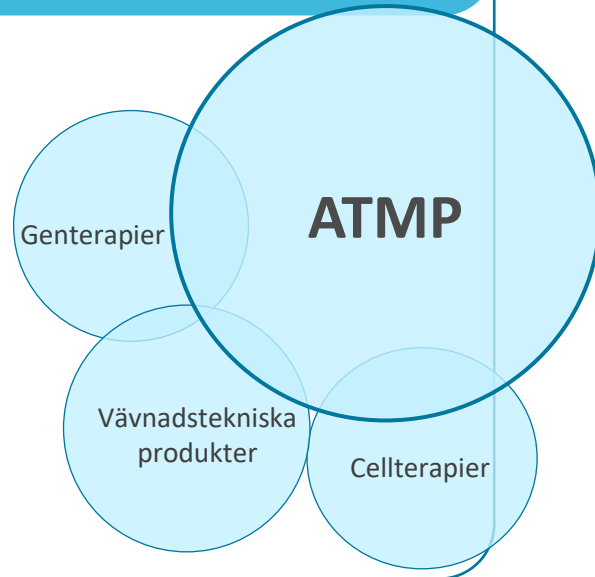
Precisionsmedicin och ATMP är oftast motsvarande uttryck till individanpassad och skräddarsydd vård



Precisionsmedicin är ett paraplybegrepp

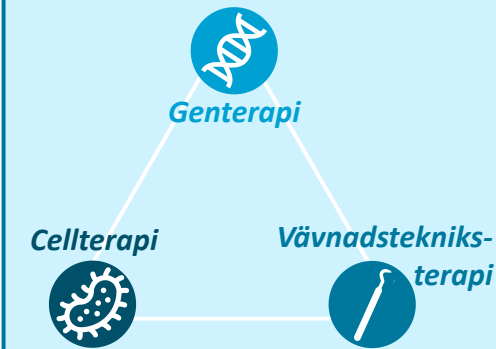
"Rätt vård till rätt patient vid rätt tillfälle"

Precisionsmedicin är diagnostiska metoder och läkemedel som är mer individanpassade och skräddarsydda för att diagnostisera, förebygga och behandla sjukdom

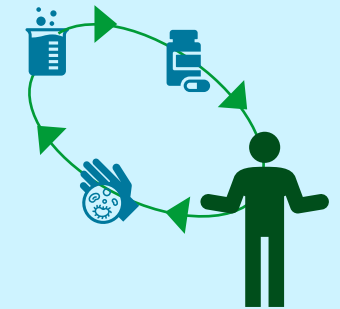


ATMP är en viss typ av läkemedel som överlappar med definitionen av precisionsmedicin

ATMP-läkemedel klassificeras som tre olika typer av terapier:



Utgår från *individen* och *modifierar* det unika biologiska materialet*



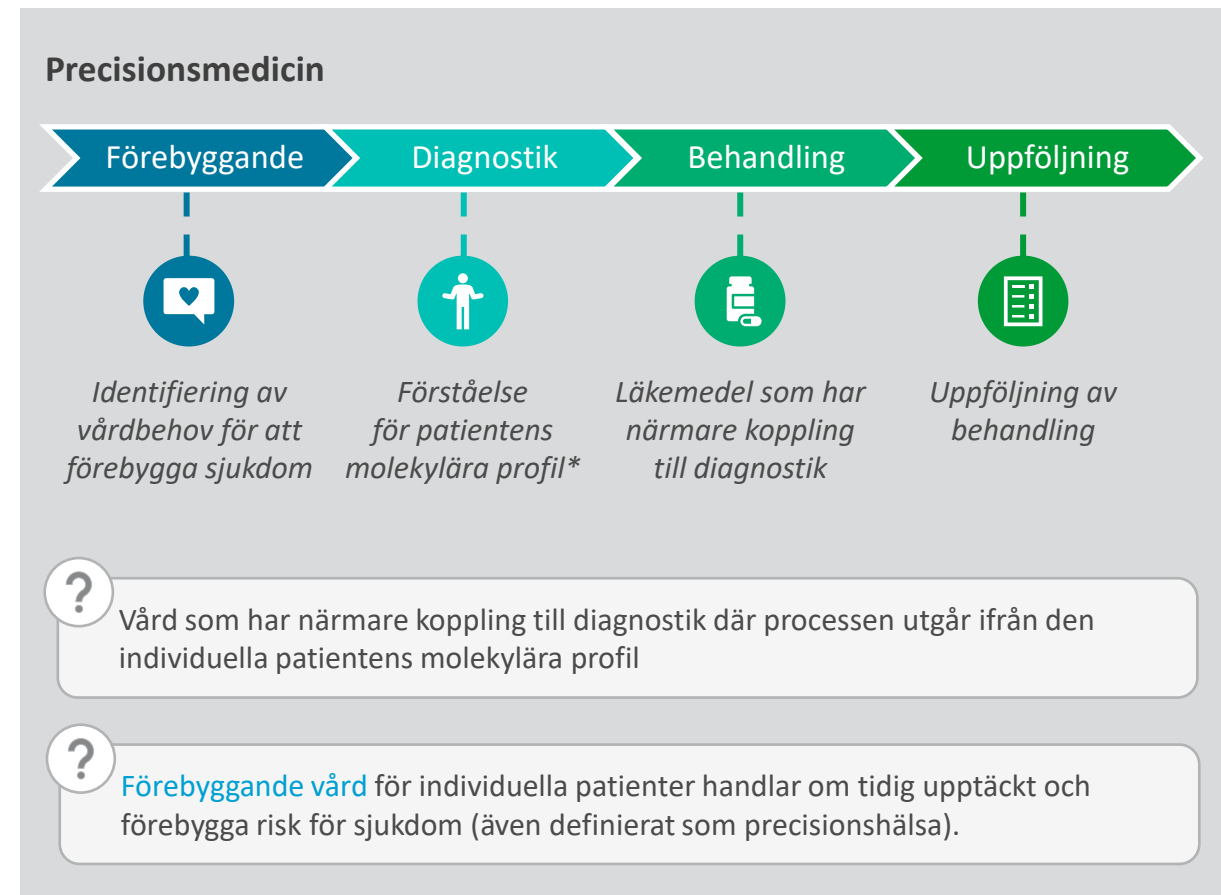
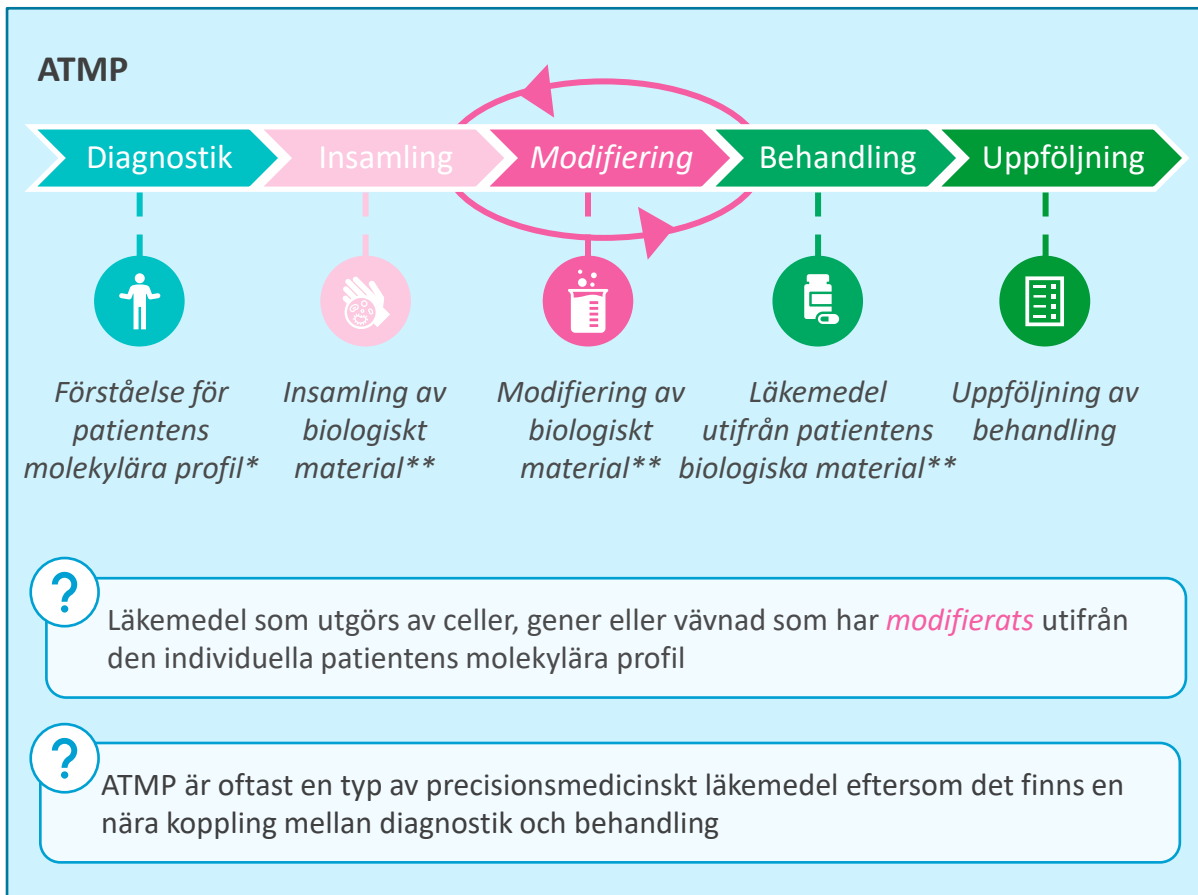
"Sverige ska vara ett föregångsland när det gäller implementering av precisionsmedicin och ATMP i hälso- och sjukvården" - Regeringskansliet

* Notera att forskning utvecklar ATMP-läkemedel både utifrån allogena- samt autologa celler. Allogena celler är donerade celler från en annan person. Läkemedel utifrån patientens egna celler är autologa.

Källa: Regeringskansliet (2019), Expertintervjuer, Sirona analys



Skillnaden mellan ATMP och precisionsmedicin är att ATMP är *skräddarsydda läkemedel* och precisionsmedicin är *skräddarsydd diagnostik och behandling* utifrån den enskilda patienten



* Oftast genom genetiska markörer eller avvikande proteinuttryck i celler

** Biologiskt material är gener, celler eller vävnadstekniska produkter. Biologiskt material omfattar både allogena- och autologa celler.



ATMP har stor potential för behandling av svårartade sjukdomar; dessa typer av läkemedel genererar värde för individen, hälso- och sjukvården samt samhället i helhet



Individen

Vad blir resultatet för patienterna?



Hälso- och sjukvården

Hur påverkas organisationen och de anställda?



Samhället

Vilka blir följderna på samhällsnivå?

Potentialer...



Omvandlar en långtidsbehandling till en engångsbehandling med bestående effekt



Reducerar hälso- och sjukvårdssystemet totalkostnader då en engångsbehandling kan reducera kostnader på sikt



Reformerar hälso- och sjukvårdssystemet som helhet där dessa läkemedel utmanar vården att struktureras på annat sätt



Möjliggör långtidsöverlevnad för vissa svårt sjuka patienter som tidigare haft en förväntad begränsad livslängd



Bättre tid och resursnyttjande hos hälso- och sjukvårdens personal då tid frigörs till fler patienter



Diagnostik, behandling och uppföljning blir mer sammanlänkade, där man ger vård med helt nya angreppssätt


Vi får ofta frågan "Hur många ATMP-behandlingar kommer det finnas?", men den riktiga och mer väsentliga frågan är "Hur många ATMP-behandlingar vill vi att det ska finnas?" – Representant från läkemedelsbolag



Patienter får ta del av ett cellterapi-läkemedel och är fortfarande helt fria från cancer efter 10 år; detta exemplifierar potentialen och framgångsfaktorerna för ATMP

Framgångsrikt case inom ATMP: CAR-T-cellbehandling

Introduktion

 En CAR-T-cellbehandling modifierar patienters egna immunförsvarsceller för att eliminera cancerceller i kroppen

2010

Första patienter, globalt, behandlas med en specifik typ av cellterapi-läkemedel, en CAR-T-cellbehandling

2020

Dessa patienter, som tidigare hade kronisk sjukdom, är fortfarande helt fria från cancer



De modifierade cellerna hade även förökats vilket gav patienten ett fortsatt skydd mot återfall

Nuläge i Sverige

Januari 2021



Mer än 50 patienter har behandlats med en CAR-T-cellbehandling



43 patienter inom kliniska prövningar

12 patienter med ett godkänt läkemedel

Dessa patienter har fått möjlighet att potentiellt bli helt fria från cancer och få en längre livslevnad

Vad innebär detta för framtiden av ATMP-läkemedel?

ATMP-läkemedel skapar möjligheter att behandla fler med svåra sjukdomar genom en engångsbehandling



ATMP har potential för de patienter som saknar behandlingsmöjligheter

Kliniskt framgångsrikt resultat påvisar att ATMP kan bota patienter som tidigare inte kunde botas

Framtiden är ATMP och Sverige behöver goda strukturer för att säkerställa en ledande roll i utvecklingen



ATMP utvecklas i hög takt globalt och står inför ett internationellt genombrott inom medicinsk forskning; fler läkemedel förväntas introduceras på marknaden inom snar framtid

 = Sverige  = Globalt eller EU

2400

7

Pågående kliniska prövningar

Av 2400 kliniska prövningar inom ATMP är hälften företagsinitierade och hälften är akademi- eller sjukvårdsinitierade.

De få kliniska prövningar som sker inom ATMP i Sverige bedrivs främst vid landets universitetssjukhus

230

20

Antal forskande läkemedelsföretag

I dagsläget är det 230 läkemedelsföretag i EU som bedriver forsknings- och utvecklingsprojekt inom ATMP

20 av dessa 230 läkemedelsföretag är svenska företag som får finansiella stöd från EU

21

5

Antal godkända ATMP-läkemedel

Det finns 21 godkända ATMP-läkemedel i EU. Branschen spår att antalet godkända läkemedel kommer öka i hög takt med cirka 3-4 nya godkända läkemedel per år.

5 av dessa 21 ATMP-läkemedel är tillgängliga för behandling i Sverige*

* Tillgängliga i detta sammanhang innebär att de är subventionerade och rekommenderade



Ekosystemet för ATMP i Sverige är brett och beroende av olika aktörer vilket påverkar dess utveckling och implementering i hälso- och sjukvården

Nulägesbeskrivning; exempel på aktörer och ansvarsfördelning

”Det är första gången företag, sjukvård, patient och produkt blir så sammanvävda. Utmaningen är att alla drar åt olika håll men alla är beroende av varandra” - Representant från akademien



Regelverk

Det finns en EU-gemensam lagstiftning som definierar vilka läkemedel som klassas som ATMP

Utöver de EU-gemensamma lagarna har Sverige en särskild reglering avseende hantering av mänskliga vävnader och celler för läkemedelsutveckling



Forskning och utveckling

Universiteten och läkemedelsföretagen bedriver klinisk forskning, produktutveckling, kliniska prövningar och tillverkning av ATMP

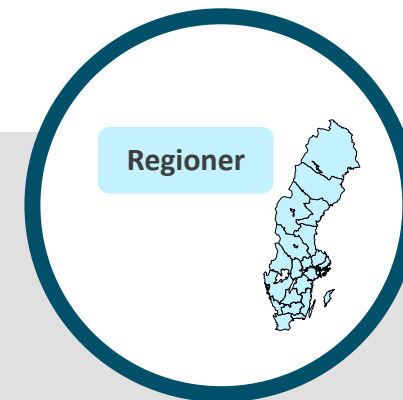
ATMP Sweden* är ett nationellt nätverk som koordinerar initiativ inom ATMP. Projekt som CAMP, CCRM Nordic och Swelife-ATMP har utvecklats under detta nätverk.



Beslut och rekommendationer

TLV tar beslut om vilka läkemedel som ska ingå i högkostnadsskyddet – dvs. som blir subventionerade

NT-rådet ger nationella rekommendationer till regionerna om vilka läkemedel som bör användas. Det finns en särskild grupp för ATMP kopplat till NT-rådet.



Implementering

De 21 regionerna har det huvudsakliga ansvaret att implementera och ge vård till patienter som har en möjlighet att få en ATMP-behandling

TLV och NT-rådet har inget direkt implementeringsansvar men är en bidragande aktör i implementeringsprocessen och dess tidsram

*ATMP Sweden innefattar också hälso- och sjukvården – regionerna är aktiva. ATMP Sweden finansieras av Vinnova. Innovationsmiljön ATMP 2030 ingår även i det nationella nätverket ATMP Sweden. Swelife-ATMP är ett avslutat projekt.

Source: European Medicines Agency, Läkemedelsverket, ATMP Sweden, TLV, SKR, Expertintervjuer, Sirona analys



För att möjliggöra en *effektiv* implementering av ATMP i svenska hälso- och sjukvården har åtta prioriterade förutsättningar identifierats som behöver tillgodoses

1. ANSVAR OCH MANDAT

Tydlig ansvarsfördelning mellan det nationella och regionala i utvecklingen samt implementeringen av ATMP för att säkerställa ett ändamålsenligt arbetssätt

2. NATIONELL SAMORDNING

Samordning av centrala initiativ och berörda aktörer för att effektivisera arbetet och säkerhetsställa att samtliga parter arbetar i samma riktning med implementeringen av ATMP

3. LÅNGSIKTIGHET

En tydlig och varaktig riktning för att tillfredsställa framtida behov. Mer långsiktiga finansieringar och hållbarhet av befintliga initiativ för att skapa stabilitet.

4. KOMPETENSFÖRSÖRJNING

Identifiera nutida och framtida kompetenser som bidrar till en kunskapsöverföring mellan sjukvård, akademi och företag

5. EFFEKTIV MARKET ACCESS

En effektiv market access process innebär att patienter får behandling tidigare. Större fokus på kliniska prövningar samt korta beslut om subventionering innebär ökad tillgänglighet.

6. TILLGÅNG TILL HÄLSODATA

Hälsodata möjliggör utvärdering och uppföljningar av behandlingar och möjlighet till datadrivna beslut inom processutvecklingen och implementeringen av ATMP

7. NY HÄLSOEKONOMISK METOD

För att möta höga engångskostnader behöver metoder för hälsoekonomisk utvärdering utvecklas. Krävs en metod som kan hantera en engångsbehandling med långtidseffekt.

8. UTFALLSBASERAD BETALNING

En utfallsbaserad betalning till företag innebär att betalningen är proportionerlig till faktiskt visad effekt, i och med att hälsovinsten av ATMP påvisas senare i framtiden







Strukturerad uppföljning och utvärdering genomsyrar alla delar av en implementering. Det är kritiskt för att förstå risk-/nyttjandevärdet av ATMP.



Det finns *hinder* inom dessa förutsättningar som riskerar utvecklingen av ATMP; otydlig ansvarsfördelning, brist på samordning, styrning och kompetens, samt kortsiktiga mål

Hinder inom identifierade förutsättningar (1/2)

 1. ANSVAR OCH MANDAT	 2. NATIONELL SAMORDNING	 3. LÅNGSIKTIGHET	 4. KOMPETENSFÖRSÖRJNING
<ul style="list-style-type: none">• Sverige har en decentraliserad vårdstruktur vilket kräver en <i>tydlig ansvarsfördelning</i>• Det är <i>inte klarlagt*</i> mellan staten, regioner och näringsliv gällande vem som har ansvar för vad kring ATMP• Det är <i>brist</i> på en <i>beslutsberättigande</i> organisation som styr, och har mandat att ta beslut inom utvecklingen av ATMP	<ul style="list-style-type: none">• <i>Brist</i> på <i>samordning</i> och koordinering av regionala och nationella initiativ inom ATMP• Agerande sker <i>utan gemensam förankring</i> och <i>struktur</i> som kan leda riktningen• Detta leder till <i>ineffektivt arbete</i> och <i>prolongerar</i> utvecklingen av ATMP	<ul style="list-style-type: none">• Det finns <i>brister</i> i kopplingen mellan <i>hållbara</i> åtgärder och <i>långsiktiga</i> mål• Initiativen inom ATMP är främst projektbaserade och har <i>kortsiktiga</i> finansiella investeringar• Brist på ett långsiktigt perspektiv medför flera utmaningar, ex. <i>svårighet</i> för berörda parter att <i>förstå framtida nyttan</i> av att investera i ATMP	<ul style="list-style-type: none">• <i>Bristande kunskap</i> hos beslutsfattare och finansiärer leder till underutnyttjande inom ATMP• Det är <i>begränsade möjligheter</i> för utbildning och att delta i kliniska prövningar för vårdpersonal kring ATMP• Finns <i>ingen nationell koordinering</i> kring kompetensutvecklingen för ATMP

Utvalda citat från expertintervjuer som stärker dessa identifierade hinder

”Det finns inte en enskild behovsägare som styr. Viktigt att berörda aktörer är medvetna om varandras prioriteringar och även vara lyhörd till varandras behov.”

- Representant från myndighet

”Det största hindret är att det finns en viss rädsla för en nationell struktur. Vi har haft regionala ansvar under lång tid som nu behöver läggas på någon form av nationellt ansvar.”

- Representant från patientförening

”Finns inga låsta finansiella medel vilket skapar osäkerhet inför ett regeringsskifte - när man är så mandatsperiodsberoende.”

- Representant från läkemedelsindustri

”Utbildningsfrågan är en nationell angelägenhet. Om det är brist på det redan idag, så kommer det inte bli bättre när företag och akademi börjar konkurrera om det”

- Representant från akademien

* Exempelvis har regionerna i dagsläget fullt kostnadsansvar för implementering av ATMP i sjukvården men det kan förändras genom riktade stadsbidrag, samtidigt arbetar näringsliv tillsammans med både regioner och myndigheter för att implementera ATMP nationellt.



Ineffektiv market access, otillgänglig hälsodata, utmaningar med hälsoekonomi samt betalningsmodeller är tätt sammanvävda *hinder* inom identifierade förutsättningar

Hinder inom identifierade förutsättningar (2/2)

5. EFFEKTIV MARKET ACCESS

- *Ej anpassade regelverk, begränsade resurser och små patientpopulationer försvårar framfart av kliniska prövningar*
- *Det är i dagsläget tidskrävande beslutprocesser kring subventionering och nationella rekommendationer*
- *Långa processer fördröjer tillgängligheten av ATMP-läkemedel*

6. TILLGÅNG TILL HÄLSODATA

- *Sparsam tillgång till hälsodata med dagens nationella regelverk och arbetssätt hos regionerna*
- *Svårt att genomföra strukturerad uppföljning och utvärdering av ATMP utan tillgång till hälsodata*
- *Finns brist på en strukturerad process för datainsamling av hälsodata i Sverige*

7. NY HÄLSOEKONOMISK METOD

- *ATMP innebär en ny struktur på behandlingar som inte har värderats tidigare; medför en osäkerhet i hur ATMP ska bli rättvist utvärderat**
- *Höga engångskostnader medför utmaningar i att bedöma den långsiktiga nyttoeffekten och dess relation till framtidens resursbesparing*

8. UTFALLSBASERAD BETALNING

- *Nuvarande ersättningssystem riskerar en ojämlig implementering av ATMP-läkemedel mellan landets regioner*
- *Höga engångskostnader innebär olika förmågor hos regioner att betala*
- *TLV har initialt föreslagit en utfallsbaserad ersättningsmodell men det krävs ytterligare utredning**

Utvalda citat från expertintervjuer som stärker dessa identifierade hinder

”Vi behöver förstå hur vi ska få kliniska prövningar till Sverige. Viktigt att vi sätter oss på kartan och har erfarenhet av dessa produkttyper nationellt”

- Representant från sjukhus

”Vid introduktion av ATMP så krävs tät uppföljning, dels för att förstå effekter och se hur mycket ny data genererar. Behöver skapa evidens på området – tillgängliggöra hälsodata”

- Representant från läkemedelsindustri

”Det finns värderingsutmaningar då vissa ATMP har kort intervention med förväntad långtidseffekt; är en svår hälsoekonomisk analys. Sverige bör ta en ledande roll oavsett osäkerhet.”

- Representant från branschförening

”Just nu sitter ersättningsfrågan som en propp hos NT-rådet för priserna blir för höga. Vi måste få ett system på plats och kunna hantera utfallsbaserade avtal.”









- Representant från region

* TLV ska slutredovisa rapporten som innehåller en hälsoekonomiska utvärdering och en ytterligare utredning om utfallsbaserad betalning i september 2023. Uppdraget sker i dialog med regioner, NT-rådet, SKR och andra myndigheter.



Föreslagna *åtgärder* bedöms som prioriterade för att övervinna hinder och tillgodose förutsättningar för en effektivare implementering av ATMP

Tre föreslagna åtgärder

 Ansvar och mandat	 Effektiv market access
 Nationell samordning	 Tillgång till hälsodata
 Långsiktighet	 Ny hälsoekonomisk modell
 Kompetensförsörjning	 Utfallsbaserad betalning

1. Införande av en hållbar nationell infrastruktur för ATMP

- En god infrastruktur kan underlätta för involverade parter att samarbeta inom ATMP-ekosystemet
- Den nationella koordineringen bör ske i samspråk med regionerna och de existerande ATMP-centra
- Leder till bättre synergier, ökad koordinering i kompetensutveckling och effektivare arbetssätt

2. Ökad satsning på kliniska prövningar inom ATMP

- En ökning av kliniska prövningar medför en ökad tillgänglighet för ATMP-läkemedel till landets patienter
- Skapar högre incitament för företag att etablera sin forskning och introducera ATMP-läkemedel i Sverige
- Ökar kompetensen inom ATMP hos hälso- och sjukvårdspersonalen

3. Utveckling av en ny hälsoekonomisk modell och utfallsbaserade betalningsmodeller

- Skapar förutsättningar för patienter att få tillgång till fler ATMP-läkemedel där kostnaderna står i god och etisk relation till storleken på hälsovinsten
- En utfallsbaserad betalningsmodell kan möjliggöra för både mindre- och större regioner att ha råd med ATMP-läkemedel och undgå höga engångskostnader.

Kan bidra till att övervinna hinder inom:



Vad bör ske nu?

- Regeringen bör antingen tilldela ett uppdrag eller själva skapa en struktur för utveckling, forskning, implementering och uppföljning av ATMP i Sverige.
- Det krävs en nationell styrd organisation som har beslutsmandat, är oberoende av mandatperioder och som kan ta slutgiltiga beslut om statliga medel till bl.a. kliniska prövningar för att möjliggöra en ökad satsning och tillgänglighet. Att säkerställa ett långsiktigt perspektiv är avgörande för att möjliggöra att både mjuk- och hård infrastruktur tillsätts ändamålsenligt. Det måste även finnas en tydlig plan för ex. samordning, ansvarsstruktur, kompetensutveckling och finansiering.

Samtliga åtgärder kräver att det finns en aktör med beslutsmandat som har förmåga att säkerställa ett långsiktigt perspektiv i processen



Sammanfattning och avslutande ord



Åtta prioriterade förutsättningar och dess hinder inom ATMP har identifierats; behöver tillgodoses för att möjliggöra en effektiv implementering av ATMP:

- 1. Ansvar och mandat:** Ska vara tydligt mellan berörda parter (stat, region, företag etc.) om vem som har ansvar och beslutsmandat inom respektive område kring ATMP.
- 2. Nationell samordning:** Agerande bör ske med gemensam förankring; säkerställa att aktörer bidrar med sin unika kompetens och samarbetar i att tillgängliggöra ATMP.
- 3. Långsiktighet:** Långsiktighet medför stabilitet och pålitlighet. En långsiktig riktning med säkra medel medför att bl.a. regioner, företag och akademi får en god förståelse över den framtida nyttan av sin investering inom ATMP.
- 4. Kompetensförsörjning:** Vikten av kompetens genomsyrar alla delar av ATMP-systemet. Beslutsfattare ska ha god förståelse för att kunna ta välgrundade beslut. För att kunna erbjuda och genomföra ATMP-behandlingar krävs fortbildning i alla delar av vården, från primärvård till avancerad specialistvård.
- 5. Effektiv market access:** Långa processer medför att patienter inte får tillgång till vård i tid. Regelverk bör anpassas och beslutsprocesser förkortas.
- 6. Tillgång till hälsodata:** En strukturerade datainsamling och nationell databas möjliggör utvärdering av behandlingar samt möjlighet till att identifiera patienter.
- 7. Ny hälsoekonomisk metod:** ATMP-läkemedel är ett nytt område som kräver nya metoder i värderingsprocessen då de ex. har hög engångskostnad men livslång effekt.
- 8. Utfallsbaserad betalning:** Dagens ersättningsystem innebär att regioner inte har möjlighet att betala för dyra ATMP-behandlingar; ny ersättningsmodell krävs.

Avslutande ord:

ATMP utvecklas i hög takt globalt och står inför ett internationellt genombrott inom forskning och behandlingar. Om regeringen vill att Sverige ska vara ett föregångsland inom implementeringen av ATMP i hälso- och sjukvården krävs agerande som tillgodoser viktiga förutsättningar och hinder. Denna rapport föreslår tre åtgärder som bedöms som prioriterade för att övervinna hinder och tillgodose förutsättningar för effektivare implementering av ATMP;

- **En nationell infrastruktur** för ATMP kan leda till bättre synergier, ökade förutsättningar för kompetensutveckling och ökad- kongruens samt effektivitet inom arbetssätt
- **Ökad satsning på kliniska prövningar** som är anpassade till just ATMP medför högre incitament för företag att etablera verksamhet i Sverige samt en bättre tillgänglighet för Sveriges patienter
- **En fungerande hälsoekonomisk modell** samt ersättningsystem som regioner och stat kan hantera krävs för att kunna erbjuda ATMP-läkemedel till patienter.

Sverige har stora möjligheter att vara en del av utvecklingen kring ATMP och erbjuda framtidens vård idag.

ATMP-området är omfattande och komplext. Denna rapport avser att skapa ett tydligt och lättbegripligt underlag för ökad kännedom om området. Därmed finns det delområden som inte har berörts, exempelvis: Djupgående förklaring av aktörer i Sverige och olika nationella initiativ för utvecklingen av ATMP, genomgång av existerande ATMP-centra inom regioner, och en internationell omvärldsanalys med genomgång av exempelvis The Cell and Gene Therapy Catapult i Storbritannien.



Kontaktpersoner

Beata Wallman, *Senior konsult*
Ansvarig konsult
beata.wallman@sironagroup.se
+46 (0)76 022 97 38

Shadi Abbas, *Director*
Uppdragsansvarig
shadi.abbas@sironagroup.se
+46 (0)72 972 20 16

