



TETRABENAZYNA W LECZENIU HIPERKINETYCZNYCH ZABURZEŃ RUCHOWYCH W CHOROBIE HUNTINGTONA

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.2



| [REDACTED] | [REDACTED] |
|--|--|
| [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

[Redacted Table-Of-Contents]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Streszczenie

CEL

[Redacted text block]

METODYKA

[Redacted text block]

WYNIKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Ponadto tetrabenazyna jest jedynym lekiem, którego skuteczność i profil bezpieczeństwa zostały ocenione w wysokiej jakości randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu tym wykazano, że oceniana technologia medyczna zmniejsza nasilenie ruchów płasawicznych oraz poprawia ogólny stan chorego. Zatem zasadne jest



stosowanie tego leku w praktyce klinicznej i rozpoczęcie finansowania go ze środków publicznych.

1. Cel analizy

[Redacted text]

2. Metodyka

[Redacted text]

1 [Redacted text]

[Redacted text] 6 [Redacted text]

[Redacted text]

2.1. Źródła danych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

3

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9

4



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.1. Porównanie tetrabenazyny względem placebo

3.1.1. Charakterystyka badania włączonego do analizy

Do analizy efektywności klinicznej tetrabenazyny względem placebo włączono jedno badanie, opisane w publikacji *Huntington Study Group 2006 (HSG 2006)*.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono metodykę, kryteria włączenia i wykluczenia chorych, charakterystykę uczestników badania, opis stosowanych interwencji oraz punktów końcowych. Szczegółowa krytyczna ocena badania znajduje się w załączniku 7.6.

3.1.1.1. Metodyka włączonego badania

Badanie *HSG 2006* jest badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym i wieloośrodkowym. W czasie 12 tygodni chorzy poddani byli terapii tetrabenazyną (54 osoby) lub placebo (30 osób). Większość wyników dla skuteczności stosowania TBZ przedstawiono po 12 tygodniach lub tydzień po zakończeniu leczenia (w 13. tygodniu). Wyniki dla bezpieczeństwa przedstawiono po 13. tygodniu leczenia. Wyniki dla chorych z grupy tetrabenazyny przedstawiono także w publikacji *Dorsey 2011*.

Jakość badania oceniono na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, że jest ona bardzo wysoka. Według klasyfikacji AOTM badanie należy do typu IIA (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją). Sponsorem badania był Prestwick Pharmaceuticals.

Tabela 2.
Charakterystyka metodyki badania włączonego do analizy efektywności klinicznej tetrabenazyny względem placebo

| Badanie | HSG 2006 |
|-------------------------------|---|
| Randomizacja | tak |
| Zaślepienie | podwójne |
| Okres obserwacji | leczenie 12 tygodni, obserwacja po 12. i 13. tygodniu |
| Liczba chorych | TBZ: 54 PLC: 30 |
| Interwencja badana | tetrabenazyna |
| Interwencja kontrolna | placebo |
| Punktacja Jadad (0-5 punktów) | 5 punktów |
| Klasyfikacja AOTM | IIA |
| Sponsor | Prestwick Pharmaceuticals |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.1.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w badaniu

W badaniu HSG 2006 udział brali chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Huntingtona, potwierdzoną charakterystycznymi zaburzeniami ruchu, historią choroby w rodzinie oraz stwierdzoną zwiększoną liczbą powtórzeń trójnukleotydu CAG (co najmniej 37). Chorzy byli zdolni do wykonywania pracy zawodowej. Kryterium włączenia był także wynik w podskali UHDRS dotyczącej całkowitej sprawności (TFC, ang. *Total Functional Capacity*) powyżej 5 oraz wynik w podskali UHDRS (ang. *Unified Huntington's Disease Rating Scale*) dotyczącej ruchów płasawicznych co najmniej 10 (parametry zdefiniowano w rozdziale 3.1.1.5). Ponadto, chorzy musieli mieć zapewnionego opiekuna.

Chorych wykluczano z badania, jeżeli stwierdzano u nich depresję, dysfagię lub dyzartrię prowadzące do niepełnosprawności. Niedozwolone było także przebyte leczenie tetrabenazyną lub obecna terapia lekami zubożającymi w dopaminę, blokerami receptora D₂ dopaminy, selektywnymi lub nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy, lewodopą, agonistami dopaminy, amantadyną lub memantyną. Chorzy leczeni blokerami receptorów D₂ dopaminy byli włączeni do badania tylko pod warunkiem, że leki te zostały odstawione co najmniej na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było natomiast stosowanie leków antydepresyjnych lub benzodiazepiny, przyjmowanych w stałych dawkach przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją.

Kryteria włączenia i wykluczenia zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Charakterystyka kryteriów włączenia i wykluczenia uczestników do badania włączonego do analizy efektywności klinicznej tetrabenazyny względem placebo

| Badanie | HSG 2006 |
|----------------------|--|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana choroba Huntingtona, potwierdzona charakterystycznymi zaburzeniami ruchu (ruchami płasawicznymi); • historia choroby w rodzinie; • zwiększona liczba powtórzeń CAG ($n \geq 37$); • zdolność do wykonywania pracy zawodowej; • wynik w podskali UHDRS dotyczącej całkowitej sprawności (TFC, ang. <i>Total Functional Capacity</i>) powyżej 5; • wynik w podskali UHDRS (ang. <i>Unified Huntington's Disease Rating Scale</i>) dotyczącej ruchów płasawicznych co najmniej 10; • chorzy leczeni blokerami receptorów D₂ dopaminy byli włączeni do badania, tylko pod warunkiem, że leki te zostały odstawione co najmniej na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania; • dozwolone było również stosowanie leków antydepresyjnych lub benzodiazepiny, przyjmowanych w stałych dawkach przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją. |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • depresja, dysfagia lub dyzartria prowadzące do niepełnosprawności; • przebyte leczenie tetrabenazyną lub obecna terapia lekami zubożającymi w dopaminę, blokerami receptora D₂ dopaminy, selektywnymi lub nieselektywnymi inhibitorami monoaminoooksydazy, lewodopą, agonistami dopaminy, amantadyną lub memantyną; • brak opiekuna. |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.1.1.3. Charakterystyka chorych włączonych do badania

W badaniu HSG 2006 udział wzięły łącznie 84 osoby, z czego 54 przyjmowały tetrabenazynę, a 30 placebo. W obu grupach odsetek mężczyzn był zbliżony (ok. 38%), podobnie jak średnia wieku (ok. 49 lat) i odsetek osób rasy kaukaskiej (średnio ok. 95%).

Czas trwania choroby w obu grupach wynosił średnio około 8 lat. Przebyłą depresję miało 63% chorych w grupie tetrabenazyny i 47% w grupie placebo.

Chorzy z obu grup nie różnili się znacząco pod względem całkowitego wyniku skali UHDRS oraz większości jej składowych (parkinsonizm, zaburzenia ruchu, chodu, płynność wystawiania się). Jedynie w przypadku umiejętności dopasowywania znaków (test symbol-cyfra) grupy chorych różniły się.

W obu grupach wyniki w teście Stroop'a były porównywalne. Chorych oceniano także pod kątem zachowania, stanu sprawności, niezależności, depresji, senności i akatyzzji. Jedynie

w przypadku zdolności samodzielnego funkcjonowania w skali FIS (ang. *Functional Impact Scale*) różnica między grupami była istotna (1,3 w grupie TBZ i 0,4 w grupie PLC).

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka uczestników badania włączonego do analizy efektywności klinicznej tetrabenazyny względem placebo

| Badanie | | HSG 2006 | | | |
|---|---|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Interwencja (n) | | TBZ (54) | PLC (30) | | |
| Liczba mężczyzn, n (%) | | 21 (39) | 11 (37) | | |
| Średnia wieku, lata \pm SD (zakres) | | 49,4 \pm 12,4 (25-77) | 48,8 \pm 10,5 (28-67) | | |
| Rasa kaukaska, n (%) | | 50 (93) | 29 (97) | | |
| Rodzic obciążony genetycznie, n (%) | matka | 30 (55) | 10 (33) | | |
| | ojciec | 21 (39) | 12 (40) | | |
| | nieokreślono | 3 (6) | 8 (27) | | |
| Czas trwania choroby, średnia \pm SD (zakres) | | 8,7 \pm 4,7 (1,6-25,6) | 7,5 \pm 4,5 (2-18,5) | | |
| Przebyta depresja, n (%) | | 34 (63) | 14 (47) | | |
| Wynik w podskali UHDRS (ang. <i>Unified Huntington's Disease Rating Scale</i>) dotyczącej: | ruchów płasawicznych \pm SD (zakres) | | 14,7 \pm 3,8 (10-23) | 15,2 \pm 4,4 (10-26) | |
| | parkinsonizmu \pm SD (zakres) | | 13,8 \pm 5,7 (2-28) | 12,8 \pm 5,1 (5-28) | |
| | zaburzeń ruchu \pm SD (zakres) | | 47,0 \pm 16,7 (21-87) | 44,8 \pm 15,5 (21-94) | |
| | zaburzeń chodu \pm SD (zakres) | | 1,2 \pm 0,6 (0-2) | 1,0 \pm 0,5 (0-2) | |
| | funkcji poznawczych średnia \pm SD (zakres) | płynność wyślawiania się | | 18,9 \pm 9,1 (4-39) | 18,7 \pm 10,8 (6-42) |
| | | dopasowywanie znaków (test symbol-cyfra) | | 18,1 \pm 11,5 (0-53) | 24,4 \pm 11,3 (4-47) |
| | | test Stroop'a- rozpoznawanie kolorów | | 42,4 \pm 14,3 (8-72) | 46,7 \pm 16,4 (21-81) |
| | | test Stroop'a- czytanie wyrazów | | 53,8 \pm 21,0 (0-110) | 56,3 \pm 20,2 (20-100) |
| | | test Stroop'a- interferencja | | 22,7 \pm 10,1 (0-40) | 24,5 \pm 8,7 (7-43) |
| | zachowania \pm SD (zakres) | | 7,4 \pm 7,3 (0-25) | 6,6 \pm 6,2 (0-19) | |
| | sprawności \pm SD (zakres) | | 18,8 \pm 4,4 (9-25) | 19,6 \pm 3,8 (9-25) | |
| | niezależności chorego (Independence Scale) \pm SD (zakres) | | 76,9 \pm 11,6 (50-100) | 80,2 \pm 9,4 (70-100) | |
| | całkowitej sprawności (TFC, ang. <i>Total Functional Capacity</i>) \pm SD (zakres) | | 8,3 \pm 2,4 (4-13) | 8,6 \pm 2,3 (5-13) | |

| Badanie | | HSG 2006 | |
|---|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| | | TBZ (54) | PLC (30) |
| Ocena nasilenia depresji w skali HAM-D (ang. <i>17-item Hamilton Depression Scale</i>) \pm SD (zakres) | | 4,5 \pm 3,4 (0-14) | 5,1 \pm 3,9 (0-14) |
| Ogólny obraz choroby w skali CGI ang. <i>Cinical Global Impression</i>) \pm SD (zakres) | | 4,0 \pm 0,7 (3-6) | 3,8 \pm 0,8 (3-6) |
| Ocena nasilenia senności w skali ESS (ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i>) \pm SD (zakres) | | 3,4 \pm 3,3 (0-13) | 4,4 \pm 3,5 (0-13) |
| Ocena zdolności samodzielnego funkcjonowania w skali FIS (ang. <i>Functional Impact Scale</i>) \pm SD (zakres) | | 1,3 \pm 2,2 (0-13) | 0,4 \pm 0,7 (0-2) |
| Ocena nasilenia akatyzi w skali BAS (ang. <i>Barnes Akathisia Scale</i>) \pm SD (zakres) | | 0,3 \pm 0,7 (0-3) | 0,2 \pm 0,6 (0-2) |
| Wynik w skali UPDRS (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>) dotyczącej: | mowy \pm SD (zakres) | 1,3 \pm 0,6 (0-2) | 1,1 \pm 0,7 (0-2) |
| | przełykania \pm SD (zakres) | 0,7 \pm 0,6 (0-2) | 0,7 \pm 0,5 (0-2) |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.1.1.4. Stosowane interwencje

W badaniu HSG 2006 grupa badana przyjmowała tetrabenazynę w tabletkach 12,5 mg. Pierwszego dnia chorzy otrzymywali jedną tabletkę, a w kolejnych dniach pierwszego tygodnia 2 tabletki dziennie. W każdym kolejnym tygodniu (aż do tygodnia 7.) dzienną dawkę zwiększano o 1 tabletkę (maksymalnie do 8 tabletek dziennie w trzech wydzielonych dawkach) do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego. W razie wystąpienia poważnych działań niepożądanych zmniejszano podawaną dawkę do najlepiej tolerowanej przez chorego.

Chorzy z grupy kontrolnej otrzymywali placebo, w tabletkach o identycznym wyglądzie jak tetrabenazyna oraz w takim samym schemacie dawkowania, który opisano powyżej.

Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu włączonym do analizy efektywności klinicznej tetrabenazyny względem placebo

| Badanie | <i>HSG 2006</i> |
|------------------------------|---|
| Interwencja badana | Tetrabenazyna w tabletkach 12,5 mg; w pierwszym dniu: 1 tabletka dziennie, w kolejnych dniach pierwszego tygodnia: 2 tabletki dziennie, w każdym kolejnym tygodniu (do tygodnia 7.): dzienna dawka zwiększana o 1 tabletkę aż do 8 tabletek dziennie w trzech wydzielonych dawkach lub do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego. W razie wystąpienia poważnych działań niepożądanych zmniejszano podawaną dawkę do najlepiej tolerowanej przez chorego. |
| Interwencja kontrolna | Placebo, w tabletkach o identycznym wyglądzie jak tetrabenazyna oraz w takim samym schemacie dawkowania, który opisano powyżej |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HSG 2006*

3.1.1.5. Punkty końcowe

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

| [REDACTED] | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| + | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| + | | | | |
| | | | | |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|---|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] 8 [REDACTED] 2 [REDACTED] 5 [REDACTED] | | | |

3.2. Ocena skuteczności tetrabenazyny względem placebo

Skuteczność tetrabenazyny względem placebo oceniono na podstawie jednego badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego *HSG 2006*.

3.2.1. Ocena nasilenia zaburzeń ruchu

W badaniu *HSG 2006* oceniono nasilenie zaburzeń ruchu w skali UHDRS z wyszczególnieniem:

- zaburzeń ruchu ogółem;
- zaburzeń chodu;
- ruchów płasawicznych;
- parkinsonizmu.

Określono ponadto liczbę chorych, u których wynik w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawicznych zmniejszył się o co najmniej 3 punkty w 12. tygodniu.

Zmniejszenie liczby punktów w skali UHDRS świadczy o poprawie stanu chorego.

W przypadku pomiarów w podskalach UHDRS dotyczących zaburzeń ruchu ogółem i ruchów płasawicznych, w badaniu zaprezentowano średnią ze zmian wyników w 9. i 12. tygodniu względem początku badania. Dla pozostałych punktów końcowych podano zmianę wyników w 12. tygodniu względem początku badania.

3.2.1.1. Podskale UHDRS dotyczące zaburzeń ruchu

Różnica średnich zmian wyniku (wynik uśredniony z 9. i 12. tygodnia) względem początku badania w podskali UHDRS dla zaburzeń ruchu ogółem pomiędzy grupą badaną i kontrolną jest **statystycznie nieistotna** (MD=-3,30, 95% CI: -6,94; 0,34). W badaniu stwierdzono ponadto **brak statystycznie istotnych różnic** dla zmiany wyniku w 12. tygodniu podskali UHDRS dotyczącej parkinsonizmu oraz chodu (w badaniu nie zaprezentowano danych liczbowych).

Dla zmiany wyniku (średnia ze zmian w 9. i 12. tygodniu względem początku badania) w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płaśawicznych, parametr MD wyniósł -3,50 (95% CI: -5,18; -1,82). Oznacza to, iż zmiana tego wyniku była o 3,5 punktu większa w grupie TBZ względem grupy kontrolnej. **Różnica jest istotna statystycznie na korzyść tetrabenazyny.**

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w wynikach podskal UHDRS dotyczących chodu oraz parkinsonizmu.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku braku wartości liczbowych (nie podano w publikacji) w tabeli umieszczono tylko informacje o istotności statystycznej różnicy, zgodnie z danymi zamieszczonymi w publikacji.

Tabela 7.
Ocena nasilenia objawów HD w podskalach UHDRS dotyczących zaburzeń ruchu w okresie 12 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | Preferowany kierunek zmiany | TBZ | PLC | MD (95% CI) | IS |
|---|-----------------------------|------------|------------|----------------------|------------|
| | | N=54 | N=30 | | |
| Zmiana wyniku w podskali UHDRS dotyczącej zaburzeń ruchu ogółem, średnia (SD) | Jak najniższa wartość | -6,8 (8,1) | -3,5 (8,2) | -3,30 (-6,94; 0,34) | NIE |
| Zmiana wyniku w podskali UHDRS dotyczącej zaburzeń chodu, średnia (SD) | Jak najniższa wartość | b/d | b/d | b/d | NIE |
| Zmiana wyniku w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płaśawicznych, średnia (SD) | Jak najniższa wartość | -5,0 (3,7) | -1,5 (3,8) | -3,50 (-5,18; -1,82) | TAK |
| Zmiana wyniku w podskali UHDRS dotyczącej parkinsonizmu, średnia (SD) | Jak najniższa wartość | b/d | b/d | b/d | NIE |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

Dla odsetka chorych, u których nastąpiło zmniejszenie wyniku w 12. tygodniu w podskali UHDRS dotyczącego ruchów płaśawicznych o co najmniej 3 punkty obliczono parametr OR. Iloraz szans wyniósł 8,71 (95% CI: 3,01; 25,21), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie TBZ stanowi 871% tej szansy

w grupie PLC. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść tetrabenazyny.** Następnie obliczono parametr NNT, który wyniósł 3 (95% CI: 2; 4) i oznacza, iż należy podawać 3 chorym TBZ zamiast PLC, aby u jednego z nich wynik dotyczący ruchów płasawicznych zmniejszył się o co najmniej 3 punkty w okresie 12 tygodni. Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Odsetek chorych, u których wynik podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawicznych zmniejszył się o co najmniej 3 punkty w 12. tygodniu, na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | TBZ | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|---|---------|----|----------|----|-----------------------|----------------------|-----------------|------------|
| | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Odsetek chorych, u których wynik w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawicznych zmniejszył się o co najmniej 3 punkty | 37 (69) | 54 | 6 (20,0) | 30 | 8,71 (3,01; 25,21) | 0,49 (0,30; 0,67) | 3 (2; 4) | TAK |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zmianie wyniku we wszystkich podskalach UHDRS tydzień po zakończeniu leczenia (w 13. tygodniu) w stosunku do początku badania.

Wyniki w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawicznych tydzień po zakończeniu leczenia względem 12. tygodnia pogorszyły się bardziej znacząco w grupie TBZ niż w grupie PLC (MD=4,4; 95% CI: 2,8; 6,0). **Różnica jest istotna statystycznie i świadczy o przewadze TBZ.**

Dane przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku braku wartości liczbowych (nie podano w publikacji) w tabeli umieszczono tylko informacje o istotności statystycznej różnicy, zgodnie z danymi zamieszczonymi w publikacji.

Tabela 9.
Ocena nasilenia objawów HD we wszystkich podskalach UHDRS tydzień po zakończeniu leczenia (w 13. tygodniu) względem początku badania oraz w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawicznych tydzień po zakończeniu leczenia względem 12. tygodnia, na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | TBZ | PLC | MD (95% CI) | IS |
|---------------|------|------|----------------|----|
| | N=54 | N=30 | | |
| | | | | |

| | | | | |
|--|-----|-----|-------------------|-----|
| Zmiana względem początku badania wyniku we wszystkich podskalach UHDRS tydzień po zakończeniu leczenia, średnia (SD) | b/d | b/d | b/d | NIE |
| Zmiana względem 12. tygodnia wyniku w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawicznych tydzień po zakończeniu leczenia, średnia (SD) | b/d | b/d | 4,4 (2,8; 6,0) | TAK |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.2.2. Ocena nasilenia pozostałych objawów HD

W badaniu HSG 2006 oceniono nasilenie objawów HD w skali UHDRS z wyszczególnieniem:

- sprawności;
- zachowania;
- funkcji poznawczych (wynik testu Stroop'a);
- całkowitej sprawności (TFC, ang. *Total Functional Capacity*);
- niezależności (*Independence Scale*).

Ponadto oceniano ogólny obraz choroby, zdolność samodzielnego funkcjonowania w skali FIS, nasilenie senności w skali ESS, nasilenie akatyzi w skali BAS, zdolność mowy i przełykania w skali UPDRS oraz nasilenie depresji w skali HAM-D.

Zmniejszenie liczby punktów w skali UHDRS świadczy o poprawie stanu chorego, z wyjątkiem podskali dotyczącej sprawności, zachowania, całkowitej sprawności, niezależności oraz funkcji poznawczych, gdzie zmniejszenie liczby punktów definiowane jest jako pogorszenie stanu chorego.

W przypadku pomiarów w podskalach UHDRS dotyczących sprawności oraz wyników dotyczących funkcji poznawczych (test Stroop'a), w badaniu zaprezentowano średnią ze zmian wyników w 9. i 12. tygodniu względem początku badania. Dla pozostałych punktów końcowych podano zmianę wyników w 12. tygodniu względem początku badania.

3.2.2.1. Podskala UHDRS dotycząca sprawności

Różnica średnich zmian wyniku (w 9. i 12. tygodniu względem początku badania) w podskali UHDRS dotyczącej sprawności wyniosła -1,20 (95% CI: -2,18; -0,22), przy

czym w grupie PLC wynik zwiększył się średnio o 0,4 punktu, a w grupie TBZ zmniejszył średnio o 0,8 punktu. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść placebo.**

Tabela 10.
Ocena nasilenia objawów HD w podskali UHDRS dotyczącej sprawności w okresie 12 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | Preferowany kierunek zmiany | TBZ | PLC | MD (95% CI) | IS |
|--|-----------------------------|------------|-----------|----------------------|------------|
| | | N=54 | N=30 | | |
| Zmiana wyniku w podskali UHDRS dotyczącej sprawności, średnia (SD) | Jak najwyższa wartość | -0,8 (2,2) | 0,4 (2,2) | -1,20 (-2,18; -0,22) | TAK |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.2.2.2. Podskala UHDRS dotycząca zachowania

W badaniu HSG 2006 nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w wynikach podskali dotyczącej zachowania po 12 tygodniach leczenia.

W badaniu nie podano szczegółowych danych.

3.2.2.3. Podskala UHDRS dotycząca funkcji poznawczych (test Stroop'a)

W badaniu HSG 2006 zastosowano także podskalę UHDRS dotyczącą funkcji poznawczych (test Stroop'a), w której oceniano średnią ze zmian w 9. i 12. tygodniu względem początku badania. Test Stroop'a służy do mierzenia funkcji poznawczych, koncentracji i podzielności uwagi. Zmniejszenie ilości punktów w skali UHDRS świadczy o pogorszeniu funkcji poznawczych i koncentracji.

Wynik testu Stroop'a dotyczący czytania wyrazów zmniejszył się w grupie TBZ w stosunku do początku badania, a zwiększył w grupie PLC. Obliczony parametr MD dla zmiany w czytaniu wyrazów wyniósł -6,60 (-11,65; -1,55). **Różnica jest istotna na korzyść placebo.**

Zmiana wyniku w teście rozpoznawania kolorów **nie była natomiast istotna statystycznie.**

Różnica średnich zmian w interferencji czytania wyrazów i rozpoznawania kolorów wyniosła -3,00 (95% CI: -5,95; -0,05). Podobnie jak w przypadku testu czytania, wynik po 12 tygodniach zmniejszył się w grupie TBZ, a zwiększył w grupie PLC.

Różnica jest statystycznie istotna na korzyść placebo.

Różnica średnich zmian w rozpoznawaniu kolorów jest **statystycznie nieistotna.**

Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Ocena wyników w podskali UHDRS dotyczącej funkcji poznawczych w okresie 12 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | Preferowany kierunek zmian | TBZ | PLC | MD (95% CI) | IS |
|--|----------------------------|-------------|------------|-----------------------|-----|
| | | N=54 | N=30 | | |
| Zmiana wyniku w teście Stroop'a - czytanie wyrazów, średnia (SD) | Jak najwyższa wartość | -4,8 (11,0) | 1,8 (11,5) | -6,60 (-11,65; -1,55) | TAK |
| Zmiana wyniku w teście Stroop'a - rozpoznawanie kolorów, średnia (SD) | Jak najwyższa wartość | -1,7 (8,8) | 1,3 (9,3) | -3,00 (-7,07; 1,07) | NIE |
| Zmiana wyniku w teście Stroop'a - interferencja czytania wyrazów i rozpoznawania kolorów, średnia (SD) | Jak najwyższa wartość | -1,5 (6,6) | 1,5 (6,6) | -3,00 (-5,95; -0,05) | TAK |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.2.2.4. Podskala dotycząca całkowitej sprawności (TFC)

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zmianach wyników uzyskanych po 12. tygodniu w podskali UHDRS oceniającej całkowitą sprawność (TFC).

W badaniu nie zaprezentowano danych liczbowych.

3.2.2.5. Podskala dotycząca niezależności chorego (*Independence Scale*)

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TBZ i PLC w zmianach wyników oceny niezależności chorych w podskali UHDRS (*Independence Scale*) po 12 tygodniach badania.

Autorzy publikacji nie zaprezentowali danych liczbowych.

3.2.2.6. Ogólny obraz choroby w skali CGI

Ogólny obraz choroby oceniano za pomocą skali CGI. Skala ta jest 7-punktowa, przy czym: 1 – oznacza bardzo dużą poprawę, 2 – dużą poprawę, 3 – minimalną

poprawę, 4 – brak zmiany, 5 – minimalne pogorszenie, 6 – duże pogorszenie, 7 – bardzo duże pogorszenie.

Obliczono parametr MD dla średnich zmian wyników w skali CGI w 12. tygodniu względem początku badania. Różnica średnich wyniosła -0,70 (95% CI: -1,26; -0,14), co oznacza, że obraz choroby w grupie TBZ był o 0,7 punktu lepszy w porównaniu z grupą kontrolną. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść tetrabenazyny.** Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Ogólny obraz choroby w skali CGI w okresie 12 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| | TBZ | PLC | MD (95% CI) | IS |
|--|-----------|-----------|-------------------------|-----|
| Punkt końcowy | N=54 | N=30 | | |
| Zmiana ogólnego obrazu choroby w skali CGI, średnia (SD) | 3,0 (1,5) | 3,7 (1,1) | -0,70 (-1,26; -0,14) | TAK |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

Częstość osiągnięcia co najmniej minimalnej poprawy w obrazie ogólnym choroby (uzyskanie wyniku co najwyżej 3 punktów) **nie różniła się statystycznie istotnie** pomiędzy grupami.

Dla odsetka chorych, którzy osiągnęli co najmniej dużą poprawę (co najwyżej 2 punkty w skali CGI) iloraz szans wyniósł 10,39 (95% CI: 2,24; 48,09), co oznacza, że szansa na wystąpienie tego zdarzenia w grupie TBZ stanowi 1039% tej szansy w grupie PLC. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść tetrabenazyny.** Obliczono także parametr NNT, który wyniósł 3 (95% CI: 2; 5), a oznacza to, iż podanie 3 chorym tetrabenazyny zamiast placebo spowoduje osiągnięcie co najmniej dużej poprawy w obrazie ogólnym choroby u jednego z nich w ciągu 12 tygodni.

Iloraz szans obliczony dla odsetka chorych, u których wystąpiło co najmniej minimalne pogorszenie w obrazie ogólnym choroby w skali CGI tydzień po zakończeniu leczenia wyniósł 8,75 (95% CI: 1,24; 61,68) i oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie TBZ stanowi 875% tej szansy w grupie PLC. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść tetrabenazyny, gdyż przerwanie**

leczenia tetrabenazyną powoduje znacznie większe pogorszenie sprawności niż zaprzestanie przyjmowania PLC. Obliczony parametr NNT, który wyniósł 3 (95% CI: 2; 8) co oznacza, że przerwanie terapii tetrabenazyną u 3 chorych spowoduje co najmniej minimalne pogorszenie sprawności u jednego z nich w czasie tygodnia po zakończeniu leczenia.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej minimalna poprawa (≤ 3 punkty), co najmniej duża poprawa (≤ 2 punkty) w 12. tygodniu badania oraz co najmniej minimalne pogorszenie (≥ 5 punktów) w obrazie ogólnym choroby w skali CGI tydzień po zakończeniu leczenia, na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | TBZ | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|---|--------------|----|--------------|----|------------------------|----------------------|-----------------|-----|
| | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej minimalna poprawa (≤ 3 punkty) w obrazie ogólnym choroby w skali CGI | 21 (69,0) | 54 | 13 (24,0) | 30 | 0,83 (0,34; 2,06) | n/d | n/d | NIE |
| Odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej duża poprawa (≤ 2 punkty) w obrazie ogólnym choroby w skali CGI | 23 (42,6) | 54 | 2 (6,9) | 30 | 10,39 (2,24; 48,09) | 0,36 (0,20; 0,52) | 3 (2; 5) | TAK |
| Odsetek chorych, u których wystąpiło co najmniej minimalne pogorszenie (≥ 5 punktów) w obrazie ogólnym choroby w skali CGI, tydzień po zakończeniu leczenia | 10 (71,0) | 14 | 2 (22,0) | 9 | 8,75 (1,24; 61,68) | 0,49 (0,13; 0,85) | 3 (2; 8) | TAK |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.2.2.7. Ocena zdolności samodzielnego funkcjonowania w skali FIS

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie 12 tygodni trwania badania w zmianie wyniku skali FIS, oceniającej zdolność samodzielnego funkcjonowania chorego.

Autorzy publikacji nie podali szczegółowych danych.

3.2.2.8. Ocena nasilenia senności w skali ESS

Skala senności Epworth'a (ESS) zawiera osiem punktów na podstawie, których oceniana jest możliwość zaśnięcia w różnych sytuacjach. Minimalny wynik (0 punktów) oznacza brak możliwości zaśnięcia, natomiast wynik 3 punktów – dużą możliwość zaśnięcia w określonej sytuacji (np. oglądanie telewizji, jazda samochodem, przebywanie w teatrze).

Obliczona różnica średniej zmiany wyników (uśrednionej ze zmian w 9. i 12. tygodniu) względem początku badania w skali Epworth'a wyniosła 1,80 (95% CI: 0,26; 3,34), a oznacza to, iż zmiana wyniku w grupie TBZ była o 1,8 punktu większa względem grupy PLC. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść placebo.** Dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Ocena nasilenia senności w skali Epworth'a w okresie 12 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | Preferowany kierunek zmian | TBZ | PLC | MD (95% CI) | IS |
|---|----------------------------|-----------|------------|-------------------|------------|
| | | N=54 | N=30 | | |
| Zmiana nasilenia senności w skali Epworth'a, średnia (SD) | Jak najniższa wartość | 1,5 (3,7) | -0,3 (3,3) | 1,80 (0,26; 3,34) | TAK |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.2.2.9. Ocena nasilenia akatyzzji w skali BAS

W badaniu HSG 2006 **nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic** pomiędzy grupami w zmianach wyników dla nasilenia akatyzzji w skali BAS w czasie 12 tygodni.

W badaniu nie podano szczegółowych danych.

3.2.2.10. Ocena zdolności mowy i przełykania w skali UPDRS

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zmianie wyniku dotyczącego mowy oraz przełykania w podskali UPDRS w czasie 12 tygodni względem początku badania.

Autorzy publikacji nie zaprezentowali szczegółowych danych.

3.2.2.11. Ocena nasilenia depresji w skali HAM-D

Skala Hamiltona (HAM-D) jest testem obserwacyjnym, 62-punktowym, gdzie 0 oznacza stwierdzenie braku depresji.

Różnica średnich zmian wyników (średnia z 9. i 12. tygodnia) w tej skali względem początku badania wyniosła 1,70 (95% CI: 0,72; 2,68), co oznacza, że była ona większa o 1,7 punktu w grupie PLC w porównaniu z grupą przyjmującą TBZ. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść placebo.** Dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Ocena nasilenia depresji w skali HAM-D w okresie 12 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | Preferowany kierunek zmian | TBZ | PLC | MD (95% CI) | IS |
|---|----------------------------|------------|------------|----------------------|------------|
| | | N=54 | N=30 | | |
| Zmiana wyniku w skali HAM-D, średnia (SD) | Jak najniższa wartość | -0,7 (2,2) | -2,4 (2,2) | 1,70 (0,72; 2,68) | TAK |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

3.4. Ocena bezpieczeństwa tetrabenazyny względem placebo

Na podstawie badania *HSG 2006* przedstawiono działania niepożądane ogólnie oraz z podziałem na zaburzenia poszczególnych układów i narządów.

3.4.1. Działania niepożądane ogólnie

Obliczono iloraz szans dla wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego, który wyniósł 4,20 (95% CI: 1,26; 14,04). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie TBZ stanowi 420% tej szansy w grupie PLC. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść placebo.** Parametr NNH wyniósł 4 (95% CI: 2; 33) i oznacza on, że podanie czterem chorym TBZ zamiast PLC wiąże się z wystąpieniem przynajmniej jednego działania niepożądanego u jednego z nich w okresie 13 tygodni.

Różnica w wystąpieniu przynajmniej jednego umiarkowanego lub poważnego działania niepożądanego również **jest statystycznie istotna na korzyść PLC.** Iloraz szans wyniósł 4,35 (95% CI: 1,68; 11,28), co znaczy, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie TBZ stanowi 435% tej szansy w grupie placebo. Z kolei parametr NNH wyniósł 2 (95% CI: 1; 7) i oznacza to, że zastosowanie tetrabenazyny zamiast placebo u 2 chorych będzie skutkowało wystąpieniem przynajmniej jednego umiarkowanego lub poważnego działania niepożądanego u jednego z nich w czasie 13 tygodni.

Obserwowano różnicę w redukcji dawki interwencji z powodu jej nietolerancji. Parametr OR wyniósł 23,20 (95% CI: 2,94; 182,84), a oznacza to, że szansa konieczności zredukowania dawki w grupie TBZ stanowi 2320% tej szansy w grupie placebo. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść placebo.** Obliczono parametr NNH i wyniósł on 2 (95% CI: 1; 3), a oznacza to, że podanie tetrabenazyny zamiast placebo 2 chorym wiąże się z koniecznością zredukowania dawki u jednego z nich w okresie 13 tygodni.

Różnica w wystąpieniu przynajmniej 1 poważnego działania niepożądanego jak również w przerwaniu udziału w badaniu **jest statystycznie nieistotna**.

Różnica średnich obliczona dla działań niepożądanych przypadających na jednego chorego wyniosła 2,30 (95% CI: 1,25; 3,35), a oznacza to, że w grupie TBZ na jednego chorego przypada średnio 2,3 działania niepożądane więcej względem grupy PLC. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść placebo**.

Natomiast dla umiarkowanych i poważnych działań niepożądanych, przypadających na jednego chorego, **nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami**.

Dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 17.

Działania niepożądane ogólnie w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | TBZ | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|--|--------------|----|--------------|----|-------------------------|----------------------|-----------------|-----|
| | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Wystąpienie przynajmniej 1 działania niepożądanego | 49 (90,7) | 54 | 21 (70,0) | 30 | 4,20 (1,26; 14,04) | 0,21 (0,03; 0,39) | 4 (2; 33) | TAK |
| Wystąpienie przynajmniej 1 poważnego działania niepożądanego | 4 (7,4) | 54 | 0 (0,0) | 30 | 5,02 (0,63; 40,33) | n/d | n/d | NIE |
| Wystąpienie przynajmniej 1 umiarkowanego lub poważnego działania niepożądanego | 37 (68,5) | 54 | 10 (33,3) | 30 | 4,35 (1,68; 11,28) | 0,35 (0,14; 0,56) | 2 (1; 7) | TAK |
| Redukcja dawki interwencji spowodowana jej nietolerancją | 24 (44,4) | 54 | 1 (3,3) | 30 | 23,20 (2,94; 182,84) | 0,41 (0,26; 0,56) | 2 (1; 3) | TAK |
| Przerwanie udziału w badaniu | 5 (9,3) | 54 | 1 (3,3) | 30 | 0,06 (-0,04; 0,16) | n/d | n/d | NIE |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

Tabela 18.

Działania niepożądane ogółem w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| TBZ | PLC | MD | IS |
|-----|-----|----|----|
|-----|-----|----|----|

| Punkt końcowy | Preferowany kierunek zmian | N=54 | N=30 | (95% CI) | |
|---|---------------------------------|-----------|-----------|----------------------|-----|
| Działania niepożądane przypadające na jednego chorego | Jak najniższa liczba przypadków | 3,8 (3,1) | 1,5 (1,8) | 2,30 (1,25; 3,35) | TAK |
| Umiarkowane lub poważne działania niepożądane przypadające na jednego chorego | Jak najniższa liczba przypadków | 1,9 (2,0) | 0,6 (0,9) | 1,30 (0,68; 1,92) | NIE |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.4.2. Infekcje i infestacje

Infekcje górnych dróg oddechowych stwierdzono u 6 chorych leczonych TBZ, oraz u 2 chorych w grupie PLC. Iloraz szans (OR) wyniósł 1,75 (95% CI: 0,33; 9,27) i oznacza to, że szansa wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych w grupie TBZ stanowi 175% tej szansy w grupie PLC. **Różnica nie jest statystycznie istotna.** Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Infekcje górnych dróg oddechowych w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | TBZ | | PLC | | OR (95% CI) | IS |
|-----------------------------------|----------|----|---------|----|----------------------|-----|
| | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | 6 (11,1) | 54 | 2 (6,7) | 30 | 1,75 (0,33; 9,27) | NIE |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.4.3. Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego

W badaniu HSG 2006 zaobserwowano **statystycznie istotną różnicę** między grupami w zmianie tętna, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Natomiast dla zmian ciśnienia krwi **nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy** między grupą TBZ a PLC.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli. W przypadku braku wartości liczbowych (nie podano w publikacji) w tabeli umieszczono tylko informacje o istotności statystycznej różnicy, zgodnie z danymi zamieszczonymi w publikacji.

Tabela 20.
Zmiana tętna w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| | TBZ | PLC | MD (95% CI) | IS |
|------------------------------|------------|------|----------------|------------------------|
| Punkt końcowy | N=54 | N=30 | | |
| Zmiana tętna [uderzenia/min] | 5,9 (2,7)* | b/d | b/d | TAK (p=0,03) |
| Zmiana ciśnienia | b/d | b/d | b/d | NIE |

*SE

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.4.4. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W badaniu HSG 2006 **nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy** pomiędzy grupami w zmianie wagi.

W publikacji nie podano szczegółowych danych.

3.4.5. Zaburzenia psychiczne

Iloraz szans dla wystąpienia depresji wyniósł 5,47 (95% CI: 1,21; 24,78). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie TBZ stanowi 547% tej szansy w grupie PLC. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść placebo.** Parametr NNH wyniósł 6 (95% CI: 4; 25) i oznacza to, że stosowanie u 6 chorych tetrabenazyny zamiast placebo będzie skutkowało wystąpieniem depresji u jednego z nich w czasie 13 tygodniu.

Dla wystąpienia pobudzenia iloraz szans wyniósł 5,47 (95% CI: 1,21; 24,78), a oznacza to, że szansa wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie przyjmującej tetrabenazynę stanowi 547% tej szansy w grupie placebo. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść placebo.** Parametr NNH wyniósł 6 (95% CI: 4; 25) i oznacza to, że zastosowanie u 6 chorych tetrabenazyny zamiast placebo wiąże się z wystąpieniem poruszenia u jednego z nich w okresie 13 tygodni.

Dla pozostałych odnotowanych zaburzeń psychicznych **nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy** pomiędzy grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Zaburzenia psychiczne w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | TBZ | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---------------|--------------|----|----------|----|-----------------------|----------------------|-----------------|-----|
| | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zmęczenie | 12 (22,2) | 54 | 4 (13,3) | 30 | 1,86 (0,54; 6,37) | n/d | n/d | NIE |
| Depresja | 8 (14,8) | 54 | 0 (0,0) | 30 | 5,47 (1,21; 24,78) | 0,15 (0,04; 0,25) | 6 (4; 25) | TAK |
| Pobudzenie | 8 (14,8) | 54 | 0 (0,0) | 30 | 5,47 (1,21; 24,78) | 0,15 (0,04; 0,25) | 6 (4; 25) | TAK |
| Niepokój | 8 (14,8) | 54 | 1 (3,3) | 30 | 5,04 (0,60; 42,45) | n/d | n/d | NIE |
| Nerwowość | 5 (9,3) | 54 | 2 (6,7) | 30 | 1,43 (0,26; 7,85) | n/d | n/d | NIE |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.4.6. Zaburzenia układu nerwowego

Senność występowała **statystycznie częściej w grupie przyjmującej tetrabenazynę**. Parametr OR wyniósł 13,32 (95% CI: 1,67; 106,07) i oznacza to, że szansa wystąpienia senności w grupie TBZ stanowi 1332% tej szansy w grupie PLC. Następnie obliczono parametr NNH (NNH=3, 95% CI: 2; 7), który w tym przypadku oznacza, że stosowanie u 3 chorych tetrabenazyny zamiast placebo wiąże się z wystąpieniem senności u jednego z nich w czasie 13 tygodni.

Bezsennaść również występowała **statystycznie częściej w grupie leczonej TBZ**. Iloraz szans wyniósł 6,32 (95% CI: 1,92; 20,80) i oznacza to, iż szansa wystąpienia bezsenności w grupie TBZ stanowi 632% tej szansy w grupie PLC. Parametr NNH wyniósł 3 (95% CI: 2; 7), a oznacza to, że stosowanie tetrabenazyny zamiast placebo u 3 chorych może wiązać się z wystąpieniem bezsenności u jednego z nich w okresie 13 tygodni.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania ataksji i hiperkinez. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Zaburzenia układu nerwowego w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| TBZ | PLC | OR | RD | NNH | IS |
|-----|-----|----|----|-----|----|
|-----|-----|----|----|-----|----|

| Punkt końcowy | n (%) | N | n (%) | N | (95% CI) | (95% CI) | (95% CI) | |
|---------------|--------------|----|---------|----|-------------------------|----------------------|-------------|-----|
| Senność | 17 (31,5) | 54 | 1 (3,3) | 30 | 13,32 (1,67; 106,07) | 0,28 (0,14; 0,42) | 3 (2; 7) | TAK |
| Bezsenna | 14 (25,9) | 54 | 0 (0,0) | 30 | 6,32 (1,92; 20,80) | 0,26 (0,13; 0,38) | 3 (2; 7) | TAK |
| Ataksja | 5 (9,3) | 54 | 0 (0,0) | 30 | 5,13 (0,79; 33,43) | n/d | n/d | NIE |
| Hiperkinezy | 5 (9,3) | 54 | 0 (0,0) | 30 | 5,13 (0,79; 33,43) | n/d | n/d | NIE |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.4.7. Zaburzenia serca

W badaniu HSG 2006 nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w występowaniu istotnych klinicznie zmian w EKG. W publikacji nie podano szczegółowych danych.

3.4.8. Zaburzenia oddychania i klatki piersiowej

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w występowaniu kaszlu. Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Kaszel w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | TBZ | | PLC | | OR (95% CI) | IS |
|---------------|---------|----|----------|----|----------------------|-----|
| | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Kaszel | 4 (7,4) | 54 | 3 (10,0) | 30 | 0,72 (0,15; 3,46) | NIE |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.4.9. Zaburzenia układu pokarmowego

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w występowaniu zaburzeń układu pokarmowego (nudności, biegunka, wymioty). Obliczenia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.

Zaburzenia układu pokarmowego w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | TBZ | | PLC | | OR (95% CI) | IS |
|---------------|-------|---|-------|---|----------------|----|
| | n (%) | N | n (%) | N | | |

| | | | | | | |
|-----------------|----------|----|----------|----|-----------------------|-----|
| Nudności | 7 (13,0) | 54 | 2 (6,7) | 30 | 2,09 (0,40; 10,75) | NIE |
| Biegunka | 4 (7,4) | 54 | 3 (10,0) | 30 | 0,72 (0,15; 3,46) | NIE |
| Wymioty | 3 (5,6) | 54 | 1 (3,3) | 30 | 1,71 (0,17; 17,16) | NIE |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

3.4.10. Inne działania niepożądane związane z występowaniem hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania upadków i krwiaków. Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Inne działania niepożądane związane z występowaniem hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

| Punkt końcowy | TBZ | | PLC | | OR (95% CI) | IS |
|----------------|----------|----|----------|----|----------------------|-----|
| | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Upadki | 9 (16,7) | 54 | 4 (13,3) | 30 | 1,30 (0,36; 4,64) | NIE |
| Krwiaki | 6 (11,1) | 54 | 2 (6,7) | 30 | 1,75 (0,33; 9,27) | NIE |

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania HSG 2006

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] 4 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| — | — | + | + | + | + | + | + | — | + | + |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| — | + | + | · | · | · | · | · | + | + | — |
| + | + | + | · | · | · | · | · | + | · | — |
| — | + | + | + | · | · | + | · | + | · | — |
| + | + | — | · | · | · | · | · | + | · | — |
| — | + | + | · | · | · | · | · | + | · | — |
| + | + | + | · | · | · | · | · | + | + | — |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | | | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| █ | ██████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
|---|------------|---|------------|---|---|---|---|
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | ██████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | ██████████ | █ | █ | █ | █ |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

[Redacted text block]

[REDACTED]

| [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|--------------|----------------|--------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] 8 | [REDACTED] 2 5 | [REDACTED] 7 |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | | | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]




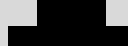














[REDACTED]

[REDACTED]




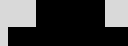














[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |

[Redacted text block]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |

[Redacted text block]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | | | | | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | | | | | |
| | | | [REDACTED] | | | | | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | | | | | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | | | | | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| I | - | + | ++ | +++ | [REDACTED] | | | |
|---|---|---|----|-----|------------|---|---|---|
| | | | | | T | T | T | T |
| I | + | - | - | - | - | - | - | - |
| | + | - | + | - | - | - | - | + |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| I | II | III | IV | V | VI | | | | |
|---|----|-----|----|---|-----|------|------|----|----|
| | | | | | VII | VIII | IX | X | XI |
| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX | X |
| | | | | | VI | VII | VIII | IX | X |
| | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX | X |
| | | | | | VI | VII | VIII | IX | X |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| I | II | III | IV | V | VI | | |
|---|----|-----|----|---|-----|------|------|
| | | | | | VII | VIII | IX |
| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
| | | | | | VI | VII | VIII |

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] 4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 3 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

3

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] 4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]



[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
|---|------------|------------|
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
|---|------------|------------|
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] |
|---|------------|------------|
| ■ | [REDACTED] | ■ |
| ■ | [REDACTED] | ■ |
| ■ | [REDACTED] | ■ |
| ■ | [REDACTED] | ■ |
| ■ | [REDACTED] | ■ |
| ■ | [REDACTED] | ■ |
| ■ | [REDACTED] | ■ |
| ■ | [REDACTED] | ■ |
| ■ | [REDACTED] | ■ |
| ■ | [REDACTED] | ■ |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

|

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| I | [REDACTED] | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| I | [REDACTED] | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| I | [REDACTED] | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| I | [REDACTED] | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| I | [REDACTED] | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| I | [REDACTED] | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |
| | | I | [REDACTED] |

| | | ■ | |
|---|--|---|--|
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| ■ | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| ■ | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| ■ | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| ■ | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |
| | | ■ | |

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |

| [REDACTED] | | |
|------------|--|--|
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |

[REDACTED] 8

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED] 8

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED] 8

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Lp. | Imię i nazwisko | Wiek | Opis choroby |
|-----|-----------------|------------|--------------|
| 1 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 2 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 3 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| Opis choroby | Leczenie |
|--------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED] 2

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | I | |
|---|--|-----|--|
| | | II | |
| I | | I | |
| I | | II | |
| I | | III | |
| I | | IV | |
| I | | V | |
| I | | I | |
| I | | II | |
| I | | III | |
| I | | IV | |
| I | | V | |
| I | | I | |
| I | | II | |
| I | | III | |
| I | | IV | |
| I | | V | |
| I | | I | |
| I | | II | |
| I | | III | |
| I | | IV | |
| I | | V | |
| I | | I | |
| I | | II | |
| I | | III | |
| I | | I | |
| I | | II | |
| I | | III | |
| I | | I | |
| I | | II | |

| Lp | Imię i nazwisko | Sex | Wiek | |
|----|-----------------|-----|------|--|
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| ■ | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| ■ | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | | ■ | |
| | | | ■ | |
| | | | ■ | |
| ■ | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| ■ | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | | ■ | |
| | | | ■ | |
| | | | ■ | |
| ■ | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| ■ | | ■ | | |
| | | ■ | | |
| | | ■ | | |

[REDACTED] 5 |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | | | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED] 71

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| <p>[REDACTED]</p> |
|-------------------|
| |
| <p>[REDACTED]</p> |



| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |

| |
|------------|
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |

| [REDACTED] | | |
|------------|--|------------|
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |

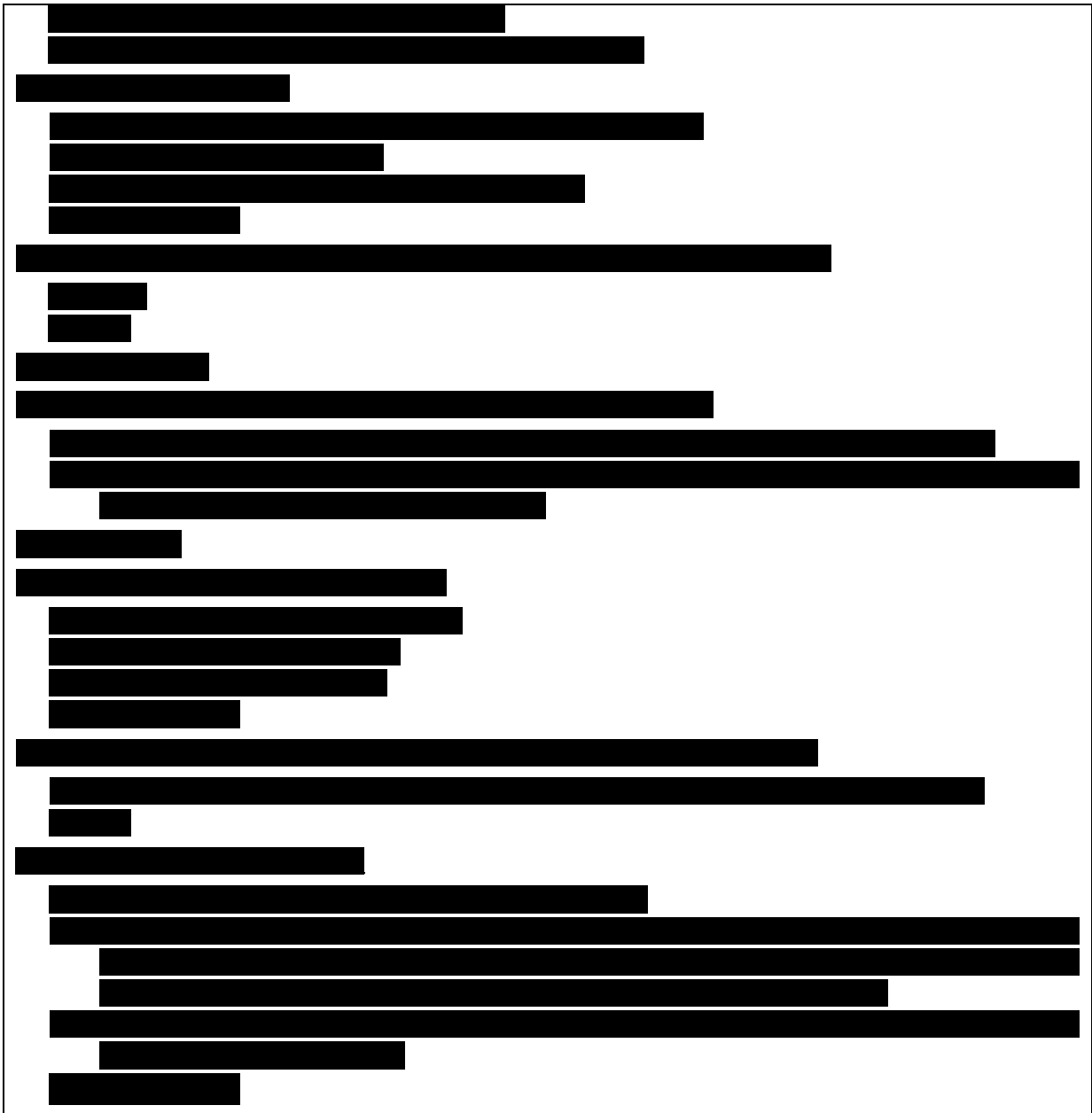
[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | |

[REDACTED]

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |



[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]

[Redacted text block]



[Redacted text block]