

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla preparatu Sutent® zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-460-17945-8/MG/13 (Nr sprawy: R12121659).

- 1) **AOTM:** Przegląd, o którym mowa w § 4 ust. 1 pkt. 3 Rozporządzenia, nie zawiera wskazania wszystkich badań, spełniających kryteria, o których mowa w § 4 ust. 1 pkt. 4 Rozporządzenia (**§ 4 ust. 3 pkt. 2 Rozporządzenia**) – w przeglądzie nie uwzględniono wszystkich publikacji dotyczących sunitynibu, które zgodnie z przedstawionymi w analizie klinicznej kryteriami włączenia powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego (np. *Aaron Vinik, Eric van Cutsem, Patricia Niccoli i in. (2012): Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, unresectable, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr. 4118).*

IA: Przegląd systematyczny, o którym mowa w § 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, zawiera wszystkie badania, spełniające kryteria, o których mowa w § 4 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia (**§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia**).

W wyniku niezależnego przeszukiwania baz danych przez 2 osoby zidentyfikowano 1 pierwotne badanie kliniczne Raymond 2011 z randomizacją, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu. Celem analizowanej próby klinicznej była ocena efektywności klinicznej sunitynibu (Sutent®) w porównaniu z placebo w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (zaawansowanych lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Dodatkowo, wszyscy pacjenci otrzymywali najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

Powyższe badanie *Raymond 2011* o numerze identyfikacyjnym **NCT00428597**, zostało opublikowane w postaci 1 pełno tekstowej publikacji:

Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011 Feb 10; 364(6): 501-13.

Istotnym jest jednak fakt, iż do włączonego badania *Raymond 2011* odnaleziono liczne doniesienia konferencyjne przedstawione w postaci abstraktów konferencyjnych oraz posterów (również publikacja wskazana przez analityków AOTM).

Zgodnie z informacjami zawartymi w przeglądzie (rozdział 10 „Ograniczenia”, str. 144):

„W niniejszym przeglądzie systematycznym uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Autorzy raportu nie włączyli do analizy głównej publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych, ze względu na niemożliwość do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. Metodyka raportu dopuszcza jednak włączenie do analizy danych z abstraktów lub posterów konferencyjnych będących dodatkowymi informacjami do materiałów opublikowanych w pełnej wersji tekstowej”.

Autorzy raportu włączyli, zatem do analizy publikacje w postaci doniesień konferencyjnych, aczkolwiek tylko w sytuacji, gdy wnoszą one dodatkowe informacje w stosunku do pełno tekstowej publikacji *Raymond 2011*. Poniżej zamieszczono listę włączonych doniesień konferencyjnych:

1. Valle J, Niccoli P, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Van Cutsem E, Sandin R, Lu D, Patyna S, Raymond E. Updated overall survival data from a phase III study of sunitinib vs. placebo in patients with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumour (NET). *European Journal of Cancer* 2011; 47: S462.
2. Valle J, Niccoli P, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Van Cutsem E, Sandin R, Lu D, Patyna S, Raymond E. Updated overall survival data from a phase III study of sunitinib vs. placebo in patients with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumour (NET). Abstract 6569; 2011 Poster nadesłany przez Firmę Zlecającą.
3. Raymond 2011, Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle JW, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen J, Hoersch D, Castellano DE, Kennecke HF, Picus J, Van Hazel G, Lu D, Chao RC, Patyna S, Van Cutsem E. Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (Pts) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumour (NET). *J Clin Oncol* 2011; 29: (supl; abstract 4008).
1. Van Cutsem 2011, Seitz JF, Raoul J, Valle JW, Faivre SJ, Patyna S, Kladememos D, Lu D, Chao RC, Raymond E. Evaluation of progression-free survival by blinded independent central review in patients with progressive, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors treated with sunitinib or placebo. *J Clin Oncol* 2011; 29: suppl 4; abstract 249. (ten sam abstrakt można znaleźć pod referencją: *Hammel P et. al. Evaluation of Progression-Free Survival by Blinded Independent Central Review in Patients With Progressive, Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated With Sunitinib or Placebo. Pancreas, March 2011; Volume 40 - Issue 2 - pp 325-336.*)
4. Ishak J, Valle J, Van Cutsem E, Lombard-Bohas C, Ruszniewski P, Sandin R, Korytowsky B, Proskorovsky I, Chao RC, Raymond E. Overall survival analysis of sunitinib after edjustment for crossover in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. Poster, presented at the 8th Annual ENETs conference, Lisbon, Portugal, March 9-11 2011.
5. Vinik A, Cutsem EV, Niccoli P, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, et al. Progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) and updated overall survival (OS) of sunitinib versus placebo for patients with progressive, unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *Pancreas* 2012; 41(2): 350.

Natomiast lista niewłączonych doniesień konferencyjnych odnalezionych na etapie zastosowanego wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1. Istotnym jest fakt, iż mnogość abstraktów/posterów konferencyjnych jest sytuacją powszechną, ale większość zawartych w nich danych powtarza się (dubluje) i nie ma wpływu na ogólne wnioski dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.

Publikacja przytoczona przez analityków AOTM: Aaron Vinik, Eric van Cutsem, Patricia Niccoli i in. (2012): *Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, unresectable, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET)*. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr. 4118) jest również abstraktem konferencyjnym do włączonego badania *Raymond 2011*. Informacje w niej zawarte potwierdzają wyniki zamieszczone w przeglądzie i są z nimi zbieżne. Dane dotyczące PFS oraz OS zawarte w ww. publikacji zostały przedstawione w tabeli (Załącznik 1, Tabela 1).

- 2) **AOTM:** Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt. 1-4 i ust. 6 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia oraz kalkulacji, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia, tj. w analizie wnioskodawcy nie opisano założeń, na podstawie których wybrano do modelowania zgonu lub progresji odpowiednie rozkłady (tj. *Weibulla* dla prawdopodobieństwa zgonu oraz funkcję wykładniczą dla prawdopodobieństwa przeżycia po wystąpieniu progresji (**§ 5 ust. 2 pkt. 6 Rozporządzenia**)).

IA: W celu wyboru rozkładu, który stanowić będzie najlepsze dopasowanie do danych obserwacyjnych z badania *Raymond 2011*¹, sporządzono wykresy funkcji przeżycia i funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby (krzywa *Weibulla* oraz krzywa wykładnicza). Następnie zweryfikowano wizualnie, który z wykresów stanowić będzie lepsze dopasowanie do krzywych (tj. krzywej *Kapalna-Meiera*). Na tej podstawie dokonano wyboru rozkładu. Powyższe informacje oraz wszystkie wymagane założenia na podstawie, których wybrano do modelowania zgonu lub progresji odpowiednie rozkłady zostały szczegółowo opisane w dokumencie *CUA_CEA_BIA_Sutent.docx* (rozdział 4.2.3.3 „Prawdopodobieństwa zdarzeń”, str. 40-44).

- 3) **AOTM:** W zestawieniu oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych nie przedstawiono oszacowań kosztów w wariancie z uwzględnieniem i w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w tym nie podano kosztu leku w dożywnym horyzoncie czasowym w wariancie z RSS i bez RSS (**§ 5 ust. 5 Rozporządzenia**)).

IA: W załączniku 2 zamieszczono stosowne uzupełnienie (Tabela 2, Tabela 3).

- 4) **AOTM:** Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia, tj. w analizie wrażliwości nie uzasadniono wyboru HR do oszacowania PFS w grupie PL+BSC oraz rozkładu *Weibulla* odpowiednio w grupie SUN+BSC oraz rozkładu *Weibulla* odpowiednio w grupie SUN+BSC (**§ 5 ust. 9 pkt. 2 Rozporządzenia**)).

IA: W załączniku 3 zamieszczono stosowne uzupełnienie (Tabela 4).

¹ Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. *Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10; 364(6): 501-13.

- 5) **AOTM:** Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, nie zawiera wyszczególnienia składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (**§ 6 ust. 1 pkt. 7 Rozporządzenia**).

IA: W załączniku 4 zamieszczono stosowne uzupełnienie (Tabela 5, Tabela 6). Szczegółowe oszacowania znajdują się również w arkuszu kalkulacyjnym analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Załączniki

Załącznik 1

Dodatkowe doniesienia konferencyjne do włączonego badania *Raymond 2011*, które nie włączono do przeglądu z uwagi na brak istotnych, dodatkowych danych dotyczących ogólnego wnioskowania sunitynibu (Sutent[®]) podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) w porównaniu z placebo podawanym z BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)u dorosłych, u których doszło do progresji choroby:

1. Raoul J.L., Niccoli P., Bang Y.J., Borbath I., Lombard-Bohas C., Metrakos P., Vinik A., Lu D.R., Blanckmeister C. and Raymond E. Sunitinib (SU) vs placebo for treatment of progressive, well-differentiated pancreatic islet cell tumours: Results of a phase III, randomised, double-blind trial. *European Journal of Cancer, Supplement 2009 7:2-3 (361)*.
2. Raymond E, Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Hörsch D, Patyna S, Lu D, Korytowsky B, Mundayat R, Chao R, Vinik A. Evidence of activity and clinical benefit with sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *Annals of Oncology 21 (Supplement 6): vi11–vi19, 2010 (Oral presentations: O-0009)*.
3. J Valle, S. Faivre, J. Raoul, Y. Bang, D.R. Lu, R. Chao, E. Raymond. Phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (NET): Impact of somatostatin analogue (SSA) treatment on progression-free survival (PFS). *Annals of Oncology, Volume 21 (Supplement 8): viii 264- viii 270, 2010 (abstr. 846P)*.
4. P. Niccoli, J. Raoul, Y. Bang, I. Borbath, C. Lombard-Bohas, J. W. Valle, S. Patyna, D. Lu, R. C. Chao and E. Raymond. Updated safety and efficacy results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol 28: 15s, 2010 (suppl; abstr 4000)*.
5. A. Vinik, Y. Bang, J. Raoul, J. W. Valle, P. Metrakos, D. Hörsch, B. Korytowsky, R. Mundayat, R. C. Chao, E. Raymond. Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) with pancreatic neuroendocrine tumors (NET) receiving sunitinib (SU) in a phase III trial. *J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4003)*.
6. E. Raymond, P. Niccoli-Sire, Y. Bang, I. Borbath, C. Lombard-Bohas, J. W. Valle, S. Patyna, D. Lu, R. C. Chao, J. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract No:127*
7. E. Raymond, P. Niccoli, J. Raoul, Y. Bang, I. Borbath, C. Lombard-Bohas, J. W. Valle, S. Patyna, R. C. Chao, D. Lu. Cox proportional hazard analysis of sunitinib (SU) efficacy across subgroups of patients (pts) with progressive pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4031)*
8. Aaron Vinik, Yung-Jue Bang, Jean-Luc Raoul, Juan Valle, Peter Metrakos, Dieter Hörsch, Beata Korytowsky, Rajiv Mundayat, Richard Chao, Eric Raymond. Sunitinib for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: Patient-reported outcomes and efficacy cross patient subgroups in Phase III trial. Abstracts Presented at the 3rd Annual Meeting of the North

American NeuroEndocrine Tumor Society, October 29-30, 2010, Santa Fe, New Mexico. Pancreas, March 2011; Volume 40 - Issue 2 - pp 325-336.

9. Aaron Vinik, Eric van Cutsem, Patricia Niccoli i in. (2012): Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, unresectable, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr. 4118).

Dane dotyczące PFS oraz OS zawarte w publikacji Vinik 2012 (abstrakt 4118) do włączonego badania Raymond 2011.

Tabela 1

Dane z publikacji Vinik 2012 (abstrakt 4118) dotyczące PFS (przeżycie wolne od progresji choroby) oraz OS (całkowite przeżycie); SUN+BSC vs PL+BSC

Parametr	Interwencja	N	Mediana PFS w miesiącach	Hazard względny (95% CI)	Poziom istotności, p
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)					
PFS*	SUN+BSC	86	11,4	0,42 (0,26; 0,65)	0,0001
	PL+BSC	85	5,5		
PFS na podstawie metody BICR**	SUN+BSC	86	12,6	0,32 (0,18; 0,55)	0,00001
	PL+BSC	85	5,8		
Parametr	Interwencja	N	Liczba zdarzeń (zgonów) [mediana OS]	Hazard względny (95% CI)	Poziom istotności, p
Całkowite przeżycie (OS)					
OS [^]	SUN+BSC	86	9	0,41 (0,19; 0,89)	0,02
	PL+BSC	85	21		
OS ^{^^}	SUN+BSC	86	40 [33,3 miesiące]	0,71 (0,47; 1,09)	0,11
	PL+BSC	85	47 [26,7 miesiące]		

*Dla analizowanego punktu końcowego (PFS) za datę odcięcia (*date cut-off point*) przyjęto 15 kwietnia 2009;

**Oceniono retrospektywnie na podstawie metody BICR (charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz CT/MRI skany oceniane wcześniej przez 2 badaczy, a następnie przez zaślepionego trzeciego radiologa);

[^]Dane na zakończenie badania

^{^^}Zaktualizowane dane: data odcięcia na kwiecień 2011 r. (2 lata dodatkowego *follow-up*)

Dane zawarte w powyższej tabeli są zbieżne z danymi przedstawionymi w raporcie. Ogólne wnioski dotyczące SUN+BSC vs PL+BSC pozostaje niezmienione.

Na kwiecień 2011 r. odnotowano łącznie 87 zgonów: 40 zgony w grupie SUN+BSC oraz 47 zgonów w grupie PL+BSC. Hazard względny dla omawianego okresu obserwacji wyniósł 0,71 (95% CI: 0,47; 1,09) i nie wykazuje istotności statystycznej. Brak znamienności statystycznej otrzymanego wyniku podyktowany jest faktem przechodzenia pacjentów z PL do SUN (*crossover*). Powyższy wynik jest zbieżny z danymi zawartymi w przeglądzie zaktualizowanymi na czerwiec 2010 r. (HR = 0,737 (95% CI: 0,465; 1,168), p = 0,1926).

Załącznik 2

Przedstawienie oszacowań kosztów [REDACTED]
[REDACTED] (§ 5 ust. 5 Rozporządzenia).

Tabela 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]

Tabela 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Załącznik 3

Uzasadnienie wyboru HR do oszacowania PFS w grupie PL+BSC oraz rozkładu Weibulla odpowiednio w grupie SUN+BSC oraz rozkładu Weibulla odpowiednio w grupie SUN+BSC w analizie wrażliwości (§ 5 ust. 9 pkt. 2 Rozporządzenia).

Tabela 4

Uzasadnieniem wyboru parametrów do oszacowań PFS

Zmienny parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości		Uzasadnienie zakresu zmienności
		min	max	
Prawdopodobieństwa PFS	oszacowane za pomocą rozkładu Weibulla dla SUN+BSC oraz PL+BSC	oszacowane za pomocą rozkładu Weibulla dla SUN+BSC, dla PL+BSC poprzez wartość HR=0,42	-	W celu oszacowania dopasowania danych sporządzono wykresy funkcji przeżycia i funkcji przeżycia wolnego od progresji dla danych obserwowanych, dla dopasowanych rozkładów teoretycznych Weibulla oraz dla oszacowań prawdopodobieństw z wykorzystaniem HR. Rozkład Weibulla najlepiej odzwierciedla dane obserwacyjne zaczerpnięte z badania <i>Raymond 2011</i> ² (krzywa <i>Kapłana-Meiera</i>). Z tego względu w analizie podstawowej do oszacowania prawdopodobieństwa progresji w grupie SUN+BSC oraz PL+BSC wykorzystano rozkład Weibulla. Biorąc pod uwagę moc dopasowania krzywych, w analizie wrażliwości zdecydowano, że prawdopodobieństwa PFS zostaną oszacowane w oparciu o rozkład Weibulla dla SUN+BSC, natomiast dla PL+BSC na podstawie HR.

² Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. *Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. N Engl J Med. 2011 Feb 10; 364(6): 501-13.

Załącznik 4

Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (**§ 6 ust. 1 pkt. 7 Rozporządzenia**).

Tabela 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]

Tabela 6

[REDACTED]			
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]