

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

12 juillet 2016

Faisant suite à l'examen du 17/05/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 17/05/2016

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 12 juillet 2016.

CONCLUSIONS

HYLO CONFORT PLUS, solution stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : Laboratoires URSAPHARM (France)

Fabricant : URSAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH (Allemagne)

Flacon multidose stérile de 10 mL

Indications retenues :	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. L'utilisation de la solution HYLO CONFORT PLUS n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : ▶ l'intérêt thérapeutique compte tenu de l'amélioration de la symptomatologie de l'œil sec, ▶ l'intérêt de santé publique au vu de la fréquence de la sécheresse oculaire.
Comparateur retenu :	Aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.
Amélioration du SA :	ASA V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	Une étude spécifique a été fournie. L'étude DEL-01 (rapport d'étude détaillé disponible) est une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (évaluateur indépendant) visant à montrer la non-infériorité d'HYLO CONFORT PLUS par rapport à VISMED MULTI sur un critère objectif de quantification des lésions de kératite à J35. Quatre-vingt six patients ont été randomisés et la durée totale du suivi était de 3 mois.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	▶ Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. ▶ Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. ▶ Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. ▶ Après ouverture du flacon, HYLO CONFORT PLUS peut être utilisé pendant 6 mois.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	1 million.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Flacon multidose de 10 mL sans conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

VISMED MULTI, solution pour usage ophtalmique topique, flacon multidose de 10 mL sans conservateur.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIa, notification par TÜV Rheinland LGA Products GmbH (n°0197, Allemagne).

03.2. DESCRIPTION

Solution stérile présentée dans un flacon multidose de 10 mL sans conservateur. La composition qualitative d'HYLO CONFORT PLUS est la suivante :

Hyaluronate de sodium	2,00 mg
Acide citrique anhydre	0,05 mg
Citrate de sodium	8,50 mg
Sorbitol	32,00 mg
Eau ppi	qsp 1 mL

La stérilité de la solution est assurée par un système de double valve à bille d'argent et d'une pompe empêchant tout contact avec l'air ambiant et tout reflux vers le flacon.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Lubrification oculaire.

03.4. ACTE OU PRESTATION ASSOCIE(E)

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUE LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

L'étude DEL-01 est une étude prospective, multicentrique, randomisée (1:1), en simple insu (évaluateur indépendant), en groupes parallèles. Son objectif était de démontrer la non-infériorité d'HYLO CONFORT PLUS par rapport à un VISMED MULTI¹ sur la base du changement du score de coloration cornéenne et conjonctivale entre l'état basal et J35, chez des patients adultes avec sécheresse oculaire modérée à sévère objectivée, notamment par des tests colorimétriques. L'étude a également évalué la tolérance d'HYLO CONFORT PLUS après 3 mois de traitement. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé *a priori* et argumenté. L'étude devait permettre l'inclusion d'au moins 80 patients (40 par groupe de traitement) en prenant en compte une perte d'efficacité consentie de 2 points sur l'échelle d'Oxford. Après 35 jours, les deux traitements ont réduit le score moyen de coloration de la surface oculaire de façon similaire, vérifiant l'hypothèse de non-infériorité d'HYLO CONFORT PLUS par rapport à VISMED MULTI. Les résultats liés aux critères de jugement secondaires ne sont pas rapportés compte tenu du trop grand nombre de données manquantes (> 15%, déviations majeures au protocole, sorties d'essais). Aucun événement indésirable grave lié aux traitements n'a été rapporté durant l'étude. Au regard des indications revendiquées, le critère de jugement principal est cliniquement pertinent et la perte d'efficacité consentie argumentée.

04.1.1.2. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

- ▶ L'étude clinique DEL-01 met en évidence un cas d'allergie épisodique non lié au dispositif HYLO CONFORT PLUS.
- ▶ En France, sur 29 577 unités vendues en 2014 et 2015, aucun incident de matériovigilance n'a été signalé. Au niveau mondial, sur la période 2010-2015, 185 événements de matériovigilance ont été signalés sur 11 441 187 unités vendues (incidence de 0,0016%). La nature de ces événements n'est pas décrite.

Au total, l'étude DEL-01 démontre la non-infériorité d'HYLO CONFORT PLUS par rapport à VISMED MULTI sur la base du changement du score d'imprégnation cornéenne et conjonctivale, entre l'état basal et J35 chez des patients adultes avec sécheresse oculaire modérée à sévère objectivée, notamment, par des tests colorimétriques.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE

La prise en charge du syndrome de l'œil sec repose sur :

¹ solution sans conservateur à base d'acide hyaluronique concentré à 0,18% indiquée dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

- ▶ la correction des facteurs favorisants autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;
- ▶ un traitement substitutif par larmes artificielles (chlorure de sodium), collyres ou gels ophtalmiques (carbomères, carmellose, hypromellose, povidone, chondroïtine sulfate).

Compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, HYLO CONFORT PLUS est proposé après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que les autres substituts lacrymaux ayant obtenu un service attendu/rendu suffisant².

Dans les cas sévères, à ces substituts lacrymaux peuvent être associés des inserts (LACRISERT) ou l'obstruction des points lacrymaux par des clous méatiques.

HYLO CONFORT PLUS est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt thérapeutique d'HYLO CONFORT PLUS dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'œil sec est décrit comme un désordre du film lacrymal dû au déficit ou à l'évaporation excessive de larmes entraînant des altérations de la surface oculaire dans l'aire de la fente palpébrale et s'accompagnant de symptômes d'inconfort oculaire³.

La sécheresse oculaire a été redéfinie en 2007 par le *Dry Eye WorkShop*, un groupe d'experts internationaux, comme « une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle et une instabilité du film lacrymal avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire »⁴.

Les symptômes de la sécheresse oculaire peuvent être une douleur, une démangeaison, une sensation de corps étranger, une brûlure, une photophobie et un inconfort général.

La sécheresse oculaire, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite.

Le diagnostic repose sur un faisceau de présomptions englobant le test de Schirmer (quantification de la sécrétion lacrymale), le temps de rupture du film lacrymal (évaluant la stabilité du film lacrymal), l'imprégnation des structures oculaires par un colorant visant à évaluer les altérations de la surface oculaire (fluorescéine, rose Bengale ou vert de Lissamine).

² HYLOVIS, HYLOVIS MULTI, VISMED, CATIONORM, OPTIVE, SYSTANE ULTRA et SYSTANE ULTRA UD.

³ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

⁴ Dry Eye WorkShop. Définition et classification de la sécheresse oculaire, The Ocular Surface, 2007;5(2):76-95.

La gravité de la sécheresse oculaire repose sur l'importance des lésions de kératoconjonctivite sèche objectivées par un test colorimétrique (l'ulcération cornéenne étant un facteur de gravité) et l'importance de la composante inflammatoire associée. Les symptômes oculaires constituent également un marqueur de la gravité de la maladie et ne sont pas systématiquement corrélés à la mesure objective de la kératoconjonctivite sèche.

Le syndrome de l'œil sec entraîne une altération de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans⁵. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas⁶.

04.2.3. IMPACT

Le traitement de la sécheresse oculaire présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence.

HYLO CONFORT PLUS élargit l'arsenal thérapeutique du traitement symptomatique de la sécheresse oculaire et répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire et du caractère de gravité des lésions de kératite ou de kératoconjonctivite, HYLO CONFORT PLUS a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu d'HYLO CONFORT PLUS est suffisant pour l'inscription sur la Liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient les indications suivantes : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

L'utilisation de la solution HYLO CONFORT PLUS n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

⁵ Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly Am J Ophthalmol 1997;124:723-728.

⁶ Mc Carty CA, Bensal AK, Livingston PM *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-1118.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- ▶ Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente.
- ▶
- ▶ Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement.
- ▶
- ▶ Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.
- ▶
- ▶ Après ouverture du flacon, HYLO CONFORT PLUS peut être utilisé pendant 6 mois.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

06.2. NIVEAUX D'ASA

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un substitut lacrymal par rapport à un autre. Aucune donnée clinique spécifique ne précise l'intérêt d'HYLO CONFORT PLUS par rapport aux autres produits inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans³, ce qui représente entre 3,5 et 4,7 millions de personnes en France. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas, soit 1 million de personnes susceptibles d'être traitées.

La population cible susceptible d'être traitée par HYLO CONFORT PLUS serait de l'ordre de 1 million de patients.

ANNEXE I

DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude DEL-01
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (investigateur en insu), de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 12 mars 2015. Visite du dernier patient : 2 octobre 2015. Durée de l'étude : 7 mois.
Objectif de l'étude	Montrer la non-infériorité d'HYLO CONFORT PLUS par rapport à VISMED MULTI en termes d'efficacité (diminution des lésions de kératite) chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère avec kératoconjonctivite sèche (objectivé par des tests colorimétriques). Evaluer la sécurité d'HYLO CONFORT PLUS après 3 mois d'utilisation.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> - Patient âgé de plus de 18 ans. - Syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère avec kératite ou kératoconjonctivite sèche. - Patients utilisant ou ayant utilisé dans les mois précédant l'étude des substituts lacrymaux. En dépit de ce traitement, patients ayant des symptômes de kératoconjonctivite sèche ou des lésions cornéennes ou conjonctivales, objectivées par des tests d'imprégnation aux colorants vitaux. - Au moins deux des conditions suivantes dans le même œil : - o Score global du test d'imprégnation cornéenne ≥ 4 et ≤ 9 sur l'échelle d'Oxford en 15 points (diagnostic de la kératoconjonctivite par des tests colorimétriques). - et - o Au moins un des signes objectifs suivants : ▪ Volume lacrymal diminué : test de Schirmer sans anesthésie ≥ 3 mm et ≤ 9 mm / 5 minutes. - ou ▪ somme de 3 mesures consécutives du temps de rupture du film lacrymal (TBUT) ≤ 30 s. - Au moins 3 des 6 symptômes de l'échelle OCI (ocular comfort index) d'intensité > 2 objectivant une sécheresse oculaire d'intensité au moins égale à modérée. <u>Critères de non-inclusion :</u> - Meilleure acuité visuelle corrigée $< 1/10$. - Blépharite modérée ou sévère. - Sécheresse oculaire sévère avec l'un des troubles suivants : anomalies de la paupière, troubles cornéens, métaplasie au niveau de la surface oculaire, kératite filamenteuse, néovascularisation cornéenne. - Antécédents de moins de 3 mois d'un traumatisme oculaire, d'une infection oculaire, d'une inflammation oculaire, pathologies allergiques oculaires ou d'herpès oculaire. - Antécédents de chirurgie de la cataracte, LASIK, kératectomie photoréfractive et autres chirurgies du limbe ou incision de la cornée dans les 12 derniers mois. - Utilisation au cours du mois précédent l'étude ou programmée entre le premier jour et le troisième mois de l'étude : isotrétinoïde, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, pimecrolimus, tacrolimus, tout médicament intra ou périoculaire, bouchons lacrymaux ou cautérisation, traitement hormonal ou β-bloquants topiques. - Utilisation de produits ophtalmiques au cours de 2 semaines précédant l'étude exceptées les larmes artificielles.

Cadre et lieu de l'étude	15 centres en France dont 12 centres actifs.		
Produits étudiés	HYLO CONFORT PLUS ou VISMED MULTI (contrôle actif). Posologie : 1 goutte instillée dans chaque œil 3 fois par jour.		
Critère de jugement principal	Evaluation de la non-infériorité d'HYLO CONFORT PLUS par rapport à VISMED MULTI sur la base des variations moyennes obtenues entre J35 et l'inclusion du score d'imprégnation cornéenne et conjonctivale sur l'échelle en 15 points d'Oxford sur l'œil le plus sévèrement atteint.		
Critères de jugement secondaires	Evaluation de : - Score d'imprégnation cornéenne (score d'Oxford) à J35 et J84. - Score d'imprégnation conjonctivale (score d'Oxford) à J35 et J84. - OCI à J35 et J84. - TBUT à J35 et J84.		
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires selon les hypothèses suivantes : - Puissance (1 – β) = 90 %. - Risque de première espèce en unilatéral (α) : 2,5 %. - Borne de non-infériorité sur l'échelle d'Oxford : 2 points (argumentation du choix de cette borne fournie). - Déviation standard (SD) : 2,5. Nombre de sujets nécessaires par groupe : 33. En tenant compte des éventuelles sorties d'essai (15%), le nombre de patients à randomiser a été porté à 80 et 100 patients ont été présélectionnés.		
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 par bloc de 4.		
Méthode d'analyse des résultats	Unité statistique pour le critère de jugement principal : l'œil le plus sévèrement atteint à l'inclusion. Critère de jugement principal : analyse en per protocole, confirmée par l'analyse en intention de traiter. Calcul de l'IC _{95%} . Critères de jugement secondaires : test t avec α=0,05.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	86 patients randomisés Population en ITT (modifiée) : 85 patients (43 patients dans le groupe HYLO CONFORT PLUS et 42 patients dans le groupe VISMED MULTI). Population en PP : 70 patients (38 dans le groupe HYLO CONFORT PLUS et 32 dans le groupe VISMED MULTI). 9 arrêts prématurés de l'étude (événements indésirables et retrait de consentement) : 3 dans le groupe HYLO CONFORT PLUS et 6 dans le groupe VISMED MULTI (dont 1 patient ayant été exclu de l'analyse).		
Durée du suivi	Durée de suivi de 3 mois avec : - J0 → visite d'inclusion. - J35 → visite pour la mesure du critère de jugement principal. - J84 → visite finale pour la mesure de l'efficacité et de la tolérance (critères de jugement secondaires).		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		HYLO CONFORT PLUS (n=43)	VISMED MULTI (n=42)
	Genre		
	Masculin	9 (20,9%)	17 (40,5%)
	Féminin	34 (79,1%)	25 (59,5%)
	Age (ans)	62,09 ± 15,64	57,26 ± 15,00

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----