

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd multicentrisch onderzoek in fase II, waarin 2 doseringen van EMD 525797 worden onderzocht bij patiënten met asymptomatisch of licht symptomatisch gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker (mCRPC).

Gepubliceerd: 24-01-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het hoofddoel van de studie is om te onderzoeken of het middel EMD 525797 wellicht beter is dan geen behandeling bij patiënten met uitgezaaide asymptomatische of licht symptomatische mCRPC. Verder wordt er onder meer gekeken naar de effectiviteit en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38307

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PERSEUS

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

castratie-resistente prostaatacarinoma; prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HRPC, mCRPC, Prostaatkanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt van het onderzoek is de progressievrije overleving, gedefinieerd als de tijd van de randomisatie tot het eerste gedocumenteerde teken van objectieve radiologische progressie of overlijden om welke reden dan ook. Overlijden wordt alleen als voorval meegerekend wanneer deze gerapporteerd wordt binnen 12 weken na de laatste tumor beoordeling zonder progressie.

Objectieve radiologische progressie wordt gedefinieerd als een van de volgende omstandigheden:

- Progressie van de botlaesie (verschijnen van 2 of meer nieuwe laesies na de start van het onderzoek), beoordeeld met een botsintigrafie, die als er geen symptomen zijn of alleen milde symptomen zijn, na 6 weken nogmaals gedaan moet worden ter bevestiging. Evaluaties op basis van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.0, gewijzigd door de Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG-2)..
- Progressie van laesies in de weke delen overeenkomstig de Response

Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.0, aangepast volgens PCWG2

beoordeeld met CT-scans.

- Voorvallen in het skelet, gedefinieerd als compressie van het ruggenmerg of fractuur, gedocumenteerd via een gepland of ongepland radiografisch onderzoek, of naar aanleiding van verergering van de pijn (waarvoor opiaten of bestraling nodig is) of andere tekenen en/of symptomen naar het oordeel van de onderzoeker.

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten wat de effectiviteit betreft:

Totale overleving, tijd tot progressie (TTP), aangetoonde tumorrespons in de laesies in weke delen, aangetoonde ziektecontrole in de laesies in weke delen, aantal nieuwe botlaesies sinds de start van het onderzoek, aangetoonde ziektecontrole in de botlaesies, samengestelde tumorrespons in de laesies in het bot en de weke delen, TTP in de laesies in de weke delen, TTP in de botlaesies, TTP in de laesies in het bot of de weke delen, voorvallen in het skelet, tijd tot het optreden van de eerste voorvallen in het skelet, aangetoonde prostaatspecifiek antigeen (PSA) respons, duur van de PSA-respons, tijd tot de PSA-respons, procentuele verandering van de PSA-concentratie in het serum tijdens de behandeling ten opzichte van de nulmeting, procentuele verandering in het aantal CTC's ten opzichte van de nulmeting, procentuele verandering in het aantal CTC's ten opzichte van de vorige bepaling.

Eindpunten wat veiligheid betreft:

De toxiciteit wordt geclassificeerd met behulp van de National Cancer Institute

Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Versie 4.0 van het National Cancer Institute. De eindpunten wat de veiligheid betreft zijn de incidentie, ernst, en het verband met het onderzoeksgeneesmiddel van:

- De bijwerkingen die ontstaan tijdens de behandeling (TEAE's)
- De TEAE's die verband houden met de behandeling
- De ernstige bijwerkingen (SAE's) en gerelateerde SAE's (waaronder overlijden)
- De bijwerkingen die leiden tot definitieve stopzetting van de behandeling
- Klinisch significante veranderingen in de standaard laboratoriumonderzoeken voor hematologie en biochemie (overeenkomstig de laboratoriumreferentiewaarden) ten opzichte van de nulmeting
- Klinisch significante veranderingen in bloeddruk, pols, en temperatuur en in het lichamelijk onderzoek
- Antilichamen tegen EMD 525797
- ECG inclusief QT/QTc.verlenging

Farmacokinetische eindpunten:

- Populatiefarmacokinetiek (popPK) van EMD 525797
- Serumconcentraties van EMD 525797

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

EMD 525797 is een monoclonaal antilichaam tegen het α v-gedeelte van de integrine receptoren en is ontwikkeld voor de behandeling van kanker. Deze integrine receptoren komen tot expressie op angiogene, ontwikkelende tumor bloedvaten en op sommige tumorceltypen. In een aantal tumoren is de verhoogde

expressie van deze intergrine receptor gerelateerd aan verhoogde cel invasie en metastasis. Het is aangetoond dat de αv -integrine familie een directe rol spelen in tumor progressie, tumor angiogenese en metastasering. Deze receptoren zijn aanwezig op de tumorcellen van prostaatkanker.

Integrines zijn ook betrokken bij bot fysiologie en pathofysiologie en de aanwezigheid van normale functionele $\alpha v\beta 3$ is nodig voor prostaat tumor celgroei in het bot en in tumorgeïnduceerde bot remodeling. De klinische en pre-klinische informatie laat zien dat een αv -integrine receptor inhibitor mogelijk effect zal hebben in proefpersonen met castratie-resistente prostaatkanker met bot metastasen en ziekteprogressie voor chemotherapie.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van de studie is om te onderzoeken of het middel EMD 525797 wellicht beter is dan geen behandeling bij patiënten met uitgezaaide asymptomatische of licht symptomatische mCRPC. Verder wordt er onder meer gekeken naar de effectiviteit en de veiligheid van het middel EMD 525797.

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling van het onderzoek is de klinische anti-tumor activiteit van EMD 525797 te evalueren, toegediend om de 3 weken als intraveneuze (i.v.) infusie van 1 uur, wat betreft de progressievrije overleving (PFS) voor patiënten met asymptomatische of licht symptomatische mCRPC.

Secundaire doelstellingen:

- De werkzaamheid van EMD 525797 verder te evalueren.
- Het veiligheidsprofiel van EMD 525797 verder te beschrijven.
- Het farmacokinetische (PK) profiel van EMD 525797 verder te evalueren.
- Het verband tussen het aantal en/of de veranderingen in het aantal biomarkers en de klinische uitkomst te bestuderen (d.w.z. primaire en secundaire eindpunten).

Overige doelstellingen:

Mogelijke voorspellers van een respons op de onderzochte behandeling opsporen door:

- het verband tussen de kandidaat-eiwitten, kandidaat-celtypes of in het bloed circulerende en/of door de tumor tot expressie gebrachte metabolieten en de klinische uitkomst te bestuderen (d.w.z. primaire en secundaire eindpunten)
- Het effect van genetische variaties in het gastheergenoom en/of in het tumorgenoom op de klinische uitkomst te bestuderen (d.w.z. primaire en secundaire eindpunten).
- Het verband tussen de biologische markers in de urine en de klinische uitkomst te bestuderen (d.w.z. primaire en secundaire eindpunten).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek in fase II, waarin twee doseringen van EMD 525797 worden bestudeerd bij asymptomatische of licht symptomatische patiënten met mCRPC. Een licht symptomatische mCRPC wordt als licht gedefinieerd als de symptomen geen opiaten of chemotherapie noodzakelijk maken.

Er zullen ongeveer 55 centra meedoen aan het onderzoek. De planning is om 216 proefpersonen te randomiseren en te verdelen in groepen die EMD 525797 (doses van 750 mg of 1500 mg) of placebo krijgen.

Daarnaast krijgen alle proefpersonen de standaardzorg (SoC), dat bestaat uit een verdere behandelingen met LHRH-agonisten (luteinizing-hormone-releasing hormone) en bifosfonaten, aangezien in de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en andere nationale richtlijnen (S3 in Duitsland, de richtlijnen van de European Association of Urology [EAU]) een aanvullende behandeling met bifosfonaten wordt aanbevolen.

EMD 525797 wordt om de drie 3 weken i.v. toegediend tot progressie van de aandoening of tot beëindiging van de onderzochte onderzoeksbehandelingmedicatie vanwege toxiciteit, of andere redenen. Het infuus met bifosfonaat kan ook om de drie weken worden toegediend, en als dat op dezelfde dag is als EMD 525797, moet bifosfonaat één uur voor het infuus met EMD 525797 worden toegediend.

Er zijn twee 2 dosisniveaus van EMD 525797 gekozen voor dit onderzoek, op basis van de PK modellen en de voorlopige resultaten van het onderzoek EMR 62242-002 bij proefpersonen met prostaatkanker in een laat stadium. Deze twee 2 dosisniveaus, 750 mg en 1500 mg, zullen naar verwachting leiden tot een verschillende mate van verzadiging na drie weken. De onderliggende veronderstelling daarbij is dat verzadiging van de waargenomen niet-lineaire klaringsroute overeenkomt met verzadiging van het doelwit:

Groep 1- EMD 525797 1500 mg + SoC: In evenwichtstoestand zal de serumdalconcentratie van EMD 525797 naar verwachting continu boven de IC99 van de niet-lineaire klaringsroute liggen.

Groep 2- EMD 525797 750 mg + SoC: In evenwichtstoestand zal de serumdalconcentratie van EMD 525797 naar verwachting boven de IC95 liggen en IC99 van de niet-lineaire klaringsroute bereiken als piekconcentratie; de piekconcentratie tijdens de toedieningsinterval van 3 weken is hoger dan de IC99 van de niet-lineaire klaringsroute.

Groep 3- Placebo + SoC: Het onderzoek wordt gecontroleerd tegen placebo (een natriumchlorideoplossing) plus de SoC, omdat er momenteel geen goedgekeurd vergelijkend geneesmiddel is en een behandeling met placebo plus SoC te rechtvaardigen is. Als er radiografische progressie optreedt zonder symptomen (asymptomatisch) of met lichte symptomen (mild symptomatisch), waarvoor geen behandeling met opiaten of chemotherapie nodig is, en een tweede botscan na 6 weken de progressie bevestigt dan krijgt de proefpersoon de mogelijkheid

aangeboden om een open behandeling met 1500 mg EMD 525797 te volgen. Tot deze bevestiging wordt de behandeling gecontinueerd.

Zodra de proefpersoon stopt met de medicatie door progressie of andere redenen zal de proefpersoon gevolgd worden voor 2 veiligheids bezoeken en survival follow up, tenzij de proefpersoon zich terugtrekt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

EMD 525797 wordt toegediend als i.v. infuus van één uur. De toediening van EMD 525797 vindt plaats op dag 1 van elke cyclus van drie weken. De proefpersoon wordt dubbelblind aan 1 van de volgende behandelingen toegewezen: EMD 525797 1500 mg + SoC of EMD 525797 750 mg + SoC of Placebo + SoC Als er radiografische progressie optreedt zonder symptomen (asymptomatisch) of met lichte symptomen (mild symptomatisch), waarvoor geen behandeling met opiaten of chemotherapie nodig is, en een tweede botscan na 6 weken bevestigt de progressie, dan krijgt de proefpersoon de mogelijkheid aangeboden om een open behandeling met 1.500 mg EMD 525797 te volgen.

Inschatting van belasting en risico

De procedures en behandelingen per visite staat beschreven op pagina 59-64 en op pagina 104-108.

De proefpersonen zullen vaker naar het ziekenhuis moeten komen dan standaard. Er zullen meer bloedafnames, botscans en CT/MRI scans worden gedaan dan standaard.

Er is een screening visite, die op 1 dag of over meerdere dagen gedaan wordt. Tijdens de screening visite zal onder andere een botscan, CT/MRI scan, bloedafname (waaronder HIV/hepatitis test), rontgenfoto van de borstkas, ECG en lichamelijk onderzoek gedaan worden. De proefpersoon zal 2 dagen voor de randomizatie met bifosfonaten moeten zijn begonnen.

Tijdens de randomizatie en studie-dag 1 zal het onderzoeksgeneesmiddel via infuus gegeven worden, verschillende bloedafnames, urine test en ECGs gedaan worden

Tijdens de overige cycli (om de 3 weken) zal bloed afgenomen worden, lichamelijk onderzoek, ECGs, urine testen, eerst infuus met bifosfonaat, daarna met onderzoeksgeneesmiddel.

Na 12 weken (cyclus 5) bot scan en een CT/MRI scan. Daarna om de 6 weken tot en met cyclus 13 een botscan en CR/MRI scan en vanaf cyclus 13 om de 12 weken een botscan en CT/MRI scan tot ziekte progressie

Tijdens het einde behandelings bezoek: lichamelijk onderzoek, bloedafnames, urine, een CT/MRI en botscan in geval proefpersoon geen progressie vertoond maar om een andere reden is gestopt.

Tijdens het veiligheids vervolg bezoek: ECGs, bloedafnames, urine test

Tijdens de survival/progressie vervolgbezoeken: om de 12 weken botscan en CT/MRI scan en PSA bepaling als de proefpersoon nog geen progressie vertoond. Anders alleen survival follow up.

Inschatting van risico:

Uit informatie over EMD 525797 op basis van dierexperimenten, ervaringen met het gebruik van EMD 525797 bij gezonde vrijwilligers en proefpersonen en ervaringen met geneesmiddelen van dezelfde familie blijkt dat in enkele gevallen de volgende bijwerkingen kunnen optreden: een gevoel van warmte, koorts, roodheid en pijn op de plaats van de injectie, hoofdpijn, vermoeidheid, bloeddrukwijzigingen, misselijkheid, braken, constipatie of diarree. Daarnaast kunnen ook de allergische reacties en griepachtige symptomen die bij andere monoclonale antistoffen zijn waargenomen, niet worden uitgesloten. De mogelijkheid van bloedingen (waargenomen in één geval) of problemen van trombo-embolie zoals beschreven bij andere anti-angiogenetische geneesmiddelen kan worden verwacht bij de behandeling met EMD 525797. Hoewel dit nog niet werd waargenomen, kunnen ook effecten van EMD 525797 op de schildklierfuncties niet worden uitgesloten. Bloedafnames kunnen tijdelijke ongemakken veroorzaken. Het prikken van de naald kan lokale pijn, bloeditstorting, zwelling, lichthoofdigheid, duizeligheid en in zeldzame gevallen flauwte of een infectie veroorzaken. Blootstelling aan ioniserende straling door CT-scans en botscans. In het ergste geval kan dat in de toekomst stralingsziekten veroorzaken. Het contrastmiddel dat tijdens de CT-scan wordt geïnjecteerd, kan leiden tot pijn, een brandend gevoel, transpiratie en in zeldzame gevallen tot een mogelijk ernstige allergische reactie. Het contrastmiddel dat bij de CT-scan wordt gebruikt, kan nierschade veroorzaken, zeker als de proefpersoon diabetes heeft of uitgedroogd is. Ook de schildklierfunctie kan aangetast worden. Als CT niet kan dan kan in plaats daarvan MRI-scans worden uitgevoerd. Het contrastmiddel kan soms misselijkheid en braken veroorzaken. In heel zeldzame gevallen veroorzaakt het een licht gevoel van warmte of lichte pijn op de plaats van de injectie. Allergische reacties treden zeer zelden op en in uiterst zeldzame gevallen kunnen ze ernstig zijn.

Risico's op het ongeboren kind: Het is niet bekend of het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel een invloed heeft op sperma of semen, of dat het bij een ongeboren kind genetische mutaties of andere afwijkingen kan veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurter Str. 250
Darmstadt 64293

DE

Wetenschappelijk

Merck

Frankfurter Str. 250
Darmstadt 64293
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende en gedateerde schriftelijke toestemming na verstrekking van informatie, voordat enige onderzoeksprocedure uitgevoerd wordt
2. Leeftijd ≥ 18 jaar, man
3. Histologisch of cytologisch bevestigde adenocarcinoom van de prostaat (gleasonscore)
4. Radiologisch progressie van botlaesies met of zonder laesies van de weke delen binnen vier weken (28 dagen) voor randomisatie
5. Stabiele, continue en adequate suppressie van testosteron zoals blijkt uit een hypogonadale testosteronspiegel (≤ 50 ng/dl) voor patiënten zonder chirurgische castratie. De testosteronspiegel wordt niet gedocumenteerd voor patiënten die chirurgisch zijn gecastreerd
6. De behandeling met een bisfosfonaat moet ten minste twee dagen voor de start van de behandeling met EMD 525797 beginnen
7. Prestatiestatus Eastern Cooperative Oncology Group < 2
8. Hematologische functie voldoende: absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$; hemoglobine ≥ 9 g/dl (zonder transfusie)
9. Leverfunctie voldoende: totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde (ULN); aspartaat-aminotransferase (ASAT) $\leq 5 \times$ ULN en alanine-aminotransferase (ALAT)

$\leq 5 \times \text{ULN}$

10. Creatinineklaring ≥ 40 ml/min (berekening gebaseerd op de Cockcroft-Gault formule)
11. International Normalized Ratio (INR) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) binnen normaalwaarden.
12. Doeltreffende anticonceptie, d.w.z. een dubbelebarrière methode, als er een risico op conceptie bestaat
13. Vermogen om te voldoen aan de eisen van het onderzoek en de follow-up procedure
14. Tumor materiaal (van resectiepreparaten (blokjes) of ponsbioptmateriaal) beschikbaarheid moet vastgesteld worden tijdens screening. Het materiaal moet verzameld en zo spoedig mogelijk naar het laboratorium worden verzonden, liefst zodra proefpersoon gerandomiseerd wordt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Acute pathologische fractuur, compressie van het ruggenmerg of hypercalciëmie bij de screening
2. Niet-steroïdale antiandrogenen, bijv. flutamide en bicalutamide, binnen 30 dagen voor de behandeling
3. Chronische en lopende behandeling met opiaten (behandeling > 10 dagen)
4. Eerdere chemotherapie, biologische behandeling (doelgerichte behandeling), of een experimentele behandeling voor mCRPC
5. Radiotherapie van de botlaesies en/of orthopedische chirurgie voor pathologische breuken. Een grote electieve operatie binnen 30 dagen voor de start van de onderzoeksbehandeling
6. Chronische suprafysiologische doses van orale steroiden, gedefinieerd als > 10 mg prednisonequivalenten per dag
7. Bevestigde of klinisch verdachte hersenmetastasen
8. Viscerale metastasen
9. Bekende overgevoelighedsreacties op een van de hulpstoffen van het onderzoeksgeneesmiddel
10. Voorgeschiedenis van allergische reacties op een behandeling met andere monoklonale antilichamen
11. Ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als een systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg en/of een diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg in rust gedurende ten minste 5 minuten
12. Chronische dagelijkse behandeling met acetylsalicylzuur in een dosis > 100 mg
13. Bloedingsstoornissen en/of een voorgeschiedenis van trombo-embolische evenementen (een voorgeschiedenis van oppervlakkige tromboflebitis is geen exclusie criterium)
14. Behandeling met trombolytica of orale of parenterale anticoagulantia binnen 10 dagen voor het begin van de onderzoeksbehandeling
15. Ernstig perifere vasculaire aandoening of ulceratie; onstabiele angina pectoris, of een myocardinfarct binnen zes maanden voor de start van de onderzoeksbehandeling, klinisch significante afwijkingen op het elektrocardiogram bij de screening
16. Bekend misbruik van alcohol of drugs
17. Deelname aan een ander klinisch onderzoek binnen dertig dagen voor de start van de onderzoeksbehandeling

18. Dementie, gewijzigde geestestoestand of een psychische aandoening waardoor de patiënt het toestemmingsformulier niet begrijpt of geen toestemming kan geven
19. Hepatitis B of C, actieve of chronische infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
20. Handelingsonbekwaam of beperkt handelingsbekwaam
21. Alle andere ernstige aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, de verdraagbaarheid van het experimentele geneesmiddel door de patiënt zouden kunnen aantasten
22. Een andere kwaadaardige tumor als de behandeling niet is voltooid binnen 2 jaar voor de start van de onderzoeksbehandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-07-2011
Aantal proefpersonen:	44
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DI17E6
Generieke naam:	DI17E6

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-021529-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01360840
CCMO	NL35473.075.11