

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase II-onderzoek waarbij de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van ARGX-113 wordt onderzocht bij patiënten met myasthenia gravis die gegeneraliseerde spierzwakte hebben

Gepubliceerd: 03-10-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Primaire doelstelling:* Het beoordelen van de veiligheid en verdraagzaamheid van ARGX-113. Secundaire doelstellingen:* Het beoordelen van het klinische effect van ARGX-113 met behulp van:-Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living-score (MG-ADL).-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43317

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARGX-113 patiënten met myasthenia gravis & gegeneraliseerde spierzwakte

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Ernstige Spierzwakte, Myasthenia Gravis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Argenx BVBA

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry (Argenx BVBA)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ARGX-113, Gegeneraliseerde spierzwakte, Immunomodulator, Myasthenia gravis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

* Beoordelen van de incidentie en ernst van bijwerkingen (AE's, adverse events)

en ernstige bijwerkingen (SAE's, serious adverse events).

* Beoordelen van vitale functies, elektrocardiogram (ECG) en

laboratoriumonderzoeken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Scoreverandering ten opzichte van baseline (gedefinieerd als de score direct

vóór de eerste dosis bij bezoek 1) bij bezoek 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 14 en 16

voor de volgende:

-MG-ADL

-QMG

-MGC

-MGQoL15r

* Maximale vermindering ten opzichte van baseline op bezoekdagen voor score in

MG-ADL, QMG, MGC en MGQoL15r.

- * Farmacokinetische parameters van ARGX-113 waaronder maximaal waargenomen concentratie (C_{max}), tijd van maximale concentratie (t_{max}), concentratie voorafgaand aan dosering (C_{dal}), halfwaardetijd (t_{1/2,*z}) en accumulatie ratio (R_{ac}).
- * Beoordeling van PD-markers: totaal IgG (en subtypen) en anti-AChR-antilichamen.
- * Beoordelen van de incidentie van antigeenmiddelenantilichamen (ADA) op ARGX-113.
- * Verkennende farmacogenetische beoordelingen bij patiënten met een apart farmacogenetisch toestemmingsformulier om FcRn-polymorfismen te onderzoeken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myasthenia gravis (MG) is een auto-immuunstoornis die in de meeste gevallen gekenmerkt wordt door reacties van T-cellen en antilichamen op neuromusculaire junctie-eiwitten zoals nicotinerge acetylcholinereceptoren (AChR) van de skeletspieren. Antilichamen tegen epitopen van AChR van de neuromusculaire junctie veroorzaken falen van de neuromusculaire transmissie, hetgeen resulteert in de kenmerkende vermoeidheid en zwakte die samenhangen met deze ernstige aandoening. De spierzwakte fluctueert met activiteit, en rustperioden geven slechts een tijdelijke verlichting.

De huidige korte- en langetermijnbehandelingen voor MG hebben uiteenlopende effectiviteit met tal van negatieve gevolgen.

Antilichamen, en in het bijzonder IgG, spelen een belangrijke rol in de pathogenese en de behandeling van vele auto-immuunziekten zoals MG. Om IgG-gemedieerde auto-immuniteit te behandelen, zou het voordelig zijn om de waarden van pathogene autoantilichamen snel en blijvend te verlagen. Het tegenwerken van de neonatale Fc-receptor (FcRn) zou een therapeutische aanpak zijn om dit te bereiken omdat FcRn een multifunctioneel molecuul is dat zich voornamelijk richt op IgG-transport en homeostase; dit beïnvloedt de serumwaarden van immunoglobuline G (IgG) en weefselverdeling in alle fasen van

het leven.

ARGX-113 is een humaan van IgG1-afgeleid Fc-fragment van het za-allotype dat zich bindt aan nanomolaire affiniteit ten opzichte van humaan FcRn, waardoor de FcRn-gemedieerde hercirculatie van IgGs wordt geblokkeerd. Gegeven de essentiële rol van de FcRn-receptor bij IgG-homeostase, leidt het remmen van FcRn-functie tot een snelle afbraak van endogeen IgG, die naar verwachting auto-antilichamen bij door IgG-gestuurde auto-immuunziekten omvatten.

Preklinische gegevens hebben de verdere ontwikkeling van ARGX-113 gevalideerd voor het beoordelen van het therapeutische potentieel bij door IgG-gestuurde auto-immune indicaties.

Hiervoor is een fase I-onderzoek met dosisesescalatie bij gezonde vrijwilligers reeds eerder gestart. In dit onderzoek werd ARGX-113 toegediend aan gezonde vrijwilligers in enkele doses (maximaal 50 mg/kg), alsmede in meerdere doses (maximaal 25 mg/kg). ARGX-113 werd veilig en verdraagzaam beschouwd in dit onderzoek met gezonde vrijwilligers en preklinische PD-parameters konden in een setting met mensen worden bevestigd.

Het huidige voorgestelde fase II-onderzoek richt zich op het verder vaststellen van de veiligheid, werkzaamheid, PK en PD van ARGX-113 in een setting met patiënten, voornamelijk patiënten met auto-immune MG met gegeneraliseerde spierzwakte. Hiermee wordt het concept van de afname van auto-antilichaam gevalideerd als een therapeutische behandelingsmodaliteit bij deze indicatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagzaamheid van ARGX-113.

Secundaire doelstellingen:

- * Het beoordelen van het klinische effect van ARGX-113 met behulp van:
 - Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living-score (MG-ADL).
 - Quantitative-Myasthenia Gravis-score (QMG).
 - Myasthenia Gravis Composite-score (MGC).
- * Het beoordelen van de invloed van ARGX-113 op de kwaliteit van leven met behulp van de 'Quality of life scale for Myasthenia Gravis (MGQoL15r [herziene versie])'.
- * Het onderzoeken van de farmacokinetiek (PK) van ARGX-113.
- * Het beoordelen van de farmacodynamische (PD) markers (bijv. totaal immunoglobuline G (IgG) en subtypen, en anti-acetylcholinereceptor[AChR]-antilichamen).
- * Het beoordelen van de immunogeniciteit van ARGX-113.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase II-onderzoek waarbij de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van ARGX-113 wordt

onderzocht voor de behandeling van patiënten met myasthenia gravis (MG) die gegeneraliseerde spierzwakte hebben

Er worden ongeveer 24 patiënten gerandomiseerd in maximaal 25 onderzoekslocaties wereldwijd.

Het onderzoek omvat een screeningsperiode van maximaal 15 dagen, een behandelingsperiode van 3 weken vanaf bezoek 1 tot bezoek 7 en een vervolgperiode van 8 weken die start na afronding van bezoek 7 (totale duur is 13 weken).

Tijdens de behandelingsperiode worden patiënten die in aanmerking komen gerandomiseerd in een ratio van 1:1 om ARGX-113 (10 mg/kg) of placebo te ontvangen in 4 infusen die elke week worden toegediend naast de zorgstandaard.

Dit is een verkennend onderzoek dat niet wordt uitgevoerd om een vooraf vastgestelde hypothese te toetsen. De veiligheids- en werkzaamheidsanalyses worden uitgevoerd op veiligheidsanalysereeksen, die alle patiënten omvat die ten minste één infuus met ARGX-113 of placebo hebben ontvangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na screening worden alle deelnemers die voldoen aan de criteria voor deelname gerandomiseerd in een ratio van 1:1 om ARGX-113 (10 mg/kg) of placebo te ontvangen. Dit wordt eenmaal per week intraveneus toegediend, in totaal 4 keer. Elke infuustoediening duurt 2 uur, en de deelnemer moet voor observatie in het ziekenhuis blijven gedurende 2 uur na het infuus.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek, inclusief screening en vervolg, bestaat uit 17 bezoeken aan het ziekenhuis (waarvan er 4 optioneel zijn) over een periode van 13 weken. Tijdens de behandelingsperiode krijgen de deelnemers een wekelijks intraveneus infuus gedurende een periode van 4 weken. Elk bezoek duurt 0,5 tot 5 uur en tijdens deze bezoeken krijgen de deelnemers vragen over hun lichamelijke/geestelijke welbevinden en huidige geneesmiddelen, lichamelijke onderzoeken (inclusief vitale functies), urineonderzoeken, bloedonderzoeken, zwangerschapstests (indien van toepassing), ECG's en vragenlijsten/werkzaamheidsbeoordelingen (MGQoL15r, MG ADL, QMG en MGC).

Van deelnemers wordt verwacht om niet aan andere medische onderzoeken deel te nemen, hun afspraken voor bezoeken na te komen, maximaal 8 uur te vasten voorafgaand aan bepaalde onderzoeksbezoeken, bepaalde MG-geneesmiddelen niet meer te nemen, in het ziekenhuis te blijven gedurende 2 uur na de infusen, een deelnemerskaart bij zich te dragen en geschikte anticonceptiemiddelen te gebruiken tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

Tijdens dit onderzoek krijgen deelnemers ARGX-113 of placebo als aanvullende therapie naast de zorgstandaard. De meest voorkomende bijwerkingen van ARGX-113 zijn veranderingen in het aantal witte bloedcellen (niet geassocieerd met klinische symptomen), stijging van C-reactief proteïne (niet geassocieerd met klinische symptomen), hoofdpijn en verkoudheid. Zoals bij alle biologische

geneesmiddelen kan een immuunreactie niet worden uitgesloten. Hoewel dit niet is waargenomen in andere onderzoeken, kan de behandeling met ARGX-113 het lichaam vatbaarder maken voor infecties en mogelijk verborgen infecties activeren.

Het onderzoeksmiddel kan ook bijwerkingen geven die nu nog onbekend zijn. Omdat patiënten met auto-immune MG die in aanmerking komen voor dit onderzoek significante residuele symptomen hebben die hun kwaliteit van leven beïnvloeden met de zorgstandaard, biedt dit onderzoek de mogelijkheid om ARGX-113 te ontvangen (kans van 50%) waardoor er extra voordeel wordt gegeven bovenop de zorgstandaard. Voorlopige geblindeerde gegevens uit een eerder fase I-onderzoek duiden erop dat ARGX-113 over het algemeen veilig is en goed wordt verdragen op basis van gegevens van gezonde vrijwilligers. Tijdens het onderzoek worden alle bijwerkingen, vitale functies en laboratoriumgegevens doorlopend verzameld en beoordeeld door de hoofdonderzoeker en het klinisch onderzoekspersoneel. Het onderzoek is opgezet om een totale patiëntveiligheid te garanderen en elke inspanning wordt geleverd om het onderzoek zorgvuldig te monitoren en om indien nodig de juiste maatregelen te nemen. De gegevens die uit dit onderzoek worden gegenereerd ondersteunen de verdere ontwikkeling van ARGX-113 voor de behandeling van MG.

Contactpersonen

Publiek

Argenx BVBA

Industriepark Zwijnaarde 7, Building C
Zwijnaarde 9052
BE

Wetenschappelijk

Argenx BVBA

Industriepark Zwijnaarde 7, Building C
Zwijnaarde 9052
BE

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. De vereisten van het onderzoek kunnen begrijpen, schriftelijke geïnformeerde toestemming geven (waaronder toestemming voor het gebruik en openbaar maken van onderzoeksgelateerde gezondheidsinformatie) en voldoen aan de procedures van het onderzoeksprotocol (waaronder de verplichte onderzoeksbezoeken).

2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten *18 jaar.

3. Diagnose van auto-immune MG met generaliseerde spierzwakte die voldoet aan de klinische criteria voor de diagnose MG zoals bepaald door de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), klinische classificatieklasse II, III of IVa, en waarschijnlijk geen beademingsapparaat nodig tijdens de duur van het onderzoek zoals beoordeeld door de onderzoeker. De bevestiging van de diagnose moet worden gedocumenteerd en ondersteund door:

* positieve serologische test op anti-AChR-antilichamen vóór screening en

* ten minste 1 van de volgende 3 tests:

(i) voorgeschiedenis van afwijkende neuromusculaire transmissietest aangetoond met single-fiber-EMG (elektromyografie) of repetitieve zenuwstimulatie;

(ii) voorgeschiedenis van positieve edrofonium-chloridetest;

(iii) patiënt heeft betering vertoond in symptomen van MG met orale cholinesteraseremmers zoals beoordeeld door de behandelend arts.

4. Een totaalscore van * 5 op de MG ADL bij screening en bij baseline waarbij meer dan 50% van deze score toe te schrijven is aan niet-oculaire items.

5. Patiënten dienen een stabiele dosis voor hun MG-behandeling te nemen voorafgaand aan randomisatie. Voor patiënten die gelijktijdig azathioprine (AZA), andere NSAID's, steroïden en/of cholinesteraseremmers gebruiken gelden de volgende voorwaarden:

*AZA: behandeling is ten minste 12 maanden geleden gestart en er hebben geen dosisveranderingen plaatsgevonden in de laatste 6 maanden vóór screening.

*Overige NSAID's (bijv. methotrexaat, cyclosporine, tacrolimus, mycofenolaat mofetil en cyclofosfamide): behandeling is ten minste 6 maanden geleden gestart en er hebben geen dosisveranderingen plaatsgevonden in de laatste 3 maanden vóór screening.

*Steroïden: behandeling is ten minste 3 maanden geleden gestart en er hebben geen dosisveranderingen plaatsgevonden in de laatste maand vóór screening.

*Cholinesteraseremmers: langer dan 2 weken een stabiele dosis gebruiken vóór screening.

Opmerking: cholinesteraseremmers moet worden aangehouden voor ten minste 12 uur in overeenstemming met de herziene handleiding voor de QMG-test zoals aanbevolen door de Myasthenia Gravis Foundation of America Inc [MGFA]¹, vóór de beoordelingen MGQoL15r, MG ADL en QMG.

6. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij screening en een negatieve urinezwangerschapstest bij bezoek 1 voordat het onderzoeksmiddel (IMP, Investigational Medicinal Product) kan worden toegediend. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn gedefinieerd als alle vrouwelijke deelnemers met uitzondering van postmenopauzale vrouwen (gedefinieerd door continue amenorroe) gedurende ten minste 2 jaar met een follikelstimulerend hormoon (FSH) > 40 IE/l of vrouwen die chirurgisch gesteriliseerd zijn (d.w.z. een hysterectomie of bilaterale ovariëctomie hebben gehad) of bij wie

de eileiders momenteel zijn afgebonden (gedocumenteerd) of die een andere permante sterilisatieprocedure voor de vrouw hebben ondergaan). Bepaling van FSH-waarden kan worden gebruikt om de postmenopauzale status van patiënten met amenorroe die geen hormonale

vervangingstherapie gebruiken te bepalen als de testresultaten binnen het postmenopauzale bereik van het centraal laboratorium liggen.

7. Vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken (d.w.z. minder dan 1% kans op zwangerschap) tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen na het stoppen met het IMP. Adequate anticonceptiemethoden zijn gecombineerde hormonale anticonceptie geassocieerd met de remming van de ovulatie (oraal, intravaginaal, transdermaal), hormonale anticonceptie met alleen progestageen geassocieerd met de remming van de ovulatie (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar), intra-uteriene hulpmiddelen (spiraaltjes), hormoonafgevend intra-uterien systeem (IUS), volledige seksuele onthouding (indien dit in overeenstemming is met de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer), bilateraal afbinden van de eileiders, of een vrouwelijke deelnemer die niet in de vruchtbare leeftijd is. Vrouwelijke deelnemers en vrouwelijke partners van een mannelijke deelnemers die een hormonale anticonceptiemethode gebruiken moeten ook een barrièremethode toepassen (d.w.z. een condoom of pessarium [diafragma of cervixkapje]) en moeten ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening een stabiele dosis hormonale anticonceptie gebruiken.

8. Gesteriliseerde mannelijke patiënten die een jaar terug een vasectomie hebben gehad met gedocumenteerde azoöspermie na de procedure kunnen worden ingesloten. Daarnaast wordt mannelijke patiënten aangeraden geen sperma te doneren tijdens deze periode, vanaf het ondertekenen van toestemmingsformulier, tijdens de duur van het onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van het IMP. Niet-gesteriliseerde mannelijke patiënten die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd moeten een effectieve dubbele barrièremethode gebruiken (bijv. een condoom met zaaddodende crème of pasta), 1 hormonale methode plus 1 barrièremethode of 2 gelijktijdig gebruikte barrièremethoden). Mannelijke patiënten die zich volledig onthouden van geslachtsgemeenschap (indien dit in overeenstemming is met de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer) mogen worden ingesloten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
2. MGFA-klasse I, IVb en V.
3. Binnen 8 weken vóór screening een actieve infectie hebben gehad of recent een ernstige infectie (d.w.z. waarvoor injecteerbare antimicrobiële therapie of ziekenhuisopname nodig was), of voorgeschiedenis van of bekende infectie met humaan immunodeficiëntie virus (hiv), hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) of mycobacterium tuberculosis. Patiënten moeten negatieve testresultaten hebben voor HBV-oppervlakte-antigeen, HBV-kern-antilichaam, HCV-antilichaam, hiv-1- en hiv-2-antilichamen en een negatieve QuantiFERON® TB Gold-test bij screening. Bij patiënten met een onbepaalde QuantiFERON® TB Gold-testresultaat mag een hertest worden gedaan; als er niet negatief wordt bepaald bij het hertesten, wordt de patiënt uitgesloten.
4. Bij screening klinisch significante laboratoriumafwijkingen hebben of zoals hieronder:
 - * Aspartaataminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) $>2 \times$ bovengrens van normaal (ULN)
 - * Totaal serumbilirubine van $>1,5 \times$ ULN (met uitzondering van Graad 1 hyperbilirubinemie uitsluitend te wijten aan een medische diagnose van het syndroom van Gilbert).
 - * Serumcreatinine $>1,5$ mg/dl en een creatinineklaring <50 ml/min. (met behulp van de Chronic Kidney Disease Epidemiology [CKD-EPI]-Creatinine-formule)
 - * Klinisch significante proteïnurie (d.w.z. $>3 \times$ ULN)
 - * Hemoglobine <9 g/l
 - * Thyreoïdstimulerend hormoon of thyroglobuline buiten het normale bereik van het centraal laboratorium
 - * Internationaal genormaliseerde ratio (INR) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) $>1,2 \times$ ULN
 - * Totaal immunoglobuline G-waarde <6 g/l.
5. Body Mass Index (BMI) bij screening $< 18,5$ kg/m².
6. Gebruik van rituximab, belimumab, eculizumab of een ander monoklonaal antilichaam voor immunomodulatie binnen 6 maanden voorafgaand aan eerste dosering. Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan rituximab moeten bij screening een CD19-telling hebben die binnen het normale bereik van het centraal laboratorium ligt.
7. Gebruik van een biologische therapie of experimenteel geneesmiddel binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel (welke langer is).
8. Immunoglobulinen toegediend via IV (IVIg) of intramusculaire route, of plasmaferese/plasma-uitwisseling (PE) binnen 4 weken vóór screening.
9. Bekend zijn met een andere auto-immuunziekte dan MG die zou interfereren met de loop en uitvoering van het onderzoek (zoals een ongecontroleerde aandoening van de schildklier of ernstige RA).
10. Inentingen en/of vaccinaties hebben gehad binnen 4 weken vóór screening of inentingen en/of vaccinaties gepland hebben tijdens het onderzoek.
11. Een voorgeschiedenis van maligniteiten hebben, waaronder maligne thymoom of myeloproliferatieve of lymfoproliferatieve aandoeningen op enig moment, tenzij deze genezen is met adequate behandeling met geen bewijs van recidief in de periode van minstens 5 jaar vóór screening. Patiënten met volledige verwijdering van

melanome huidkankers (zoals basaalceldcarcinoom en plaveiseldcarcinoom) of cervicaal carcinoom in situ worden op elk moment toegelaten.

12. Een voorgeschiedenis hebben van cerebrovasculair accident of myocardiinfarct in de laatste 12 maanden vóór screening, of huidige ernstige/onstabiele angina, aritmie, symptomatisch congestief hartfalen in klasse III of IV van de New York Heart Association (NYHA), of ongecontroleerde hypertensie.

13. Klinisch bewijs hebben van significante onstabiele of ongecontroleerde acute of chronische ziekten (d.w.z. cardiovasculaire, pulmonaire, hematologische, endocrinologische, hepatische, renale, neurologische ziekten, maligniteit of infectieziekten) die, naar het oordeel van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek in de war kunnen brengen of de patiënt aan onnodig risico blootstellen.

14. Eerdere grote ingrepen (bijv. hartklepvervanging, heupvervanging) die, naar het oordeel van de onderzoeker, een risico vormen voor de veiligheid van de patiënt of die interfereren met de evaluatie, procedures of afronding van het onderzoek.

15. Thymectomie wanneer deze <3 maanden voorafgaand aan de screening wordt uitgevoerd.

16. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van alcoholisme of misbruik van medicijnen/chemische stoffen/middelen binnen 2 jaar vóór screening naar het oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-12-2016
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-10-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2016-002938-73-NL
CCMO	NL59159.058.16