

Een tweedelige, fase IIa/b-, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar dosisbereik met parallelle groepen, ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van zibotentan en dapagliflozine en dapagliflozine monotherapie versus placebo bij deelnemers met cirrose met kenmerken van portale hypertensie

Gepubliceerd: 01-11-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505405-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het belangrijkste doel van deze Fase IIa/b-studie is om het effect aan te tonen van zibotentan op HVPG, en dat dapagliflozine de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51672

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZEAL

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

eindstadium leverziekte, verhoogde bloeddruk in de portaalader bij de lever

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cirrose met portale hypertensie, combinatie van zibotentan en dapagliflozine, Fase IIa/b studie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

DEEL A:

Om de verandering ten opzichte van baseline in HVPg op zibotentan en dapagliflozine in combinatie versus placebo te evalueren.

uitkomstmaat: Absolute verandering in HVPg vanaf baseline tot week 6.

DEEL B:

Evaluatie van het percentage deelnemers dat een afname van ten minste 20% in HVPg of een afname tot of onder 12 mmHg in HVPg bereikte op zibotentan en

dapagliflozine in combinatie en dapagliflozine monotherapie versus placebo.

uitkomstmaat: HVPg-respons, waarbij een responder wordt gedefinieerd als een afname van ten minste 20% of een verlaging tot of onder 12 mmHg in HVPg vanaf baseline tot week 6.

Secundaire uitkomstmaten

DEEL A:

om de verandering ten opzichte van baseline in HVPg op zibotentan en dapagliflozine in combinatie versus placebo te evalueren.

uitkomstmaat: procentuele verandering in HVPg vanaf baseline tot week 6.

Om het aandeel deelnemers te evalueren dat HVPg < 10 mmHg of een verlaging van HVPg van $\geq 1,5$ mmHg bereikte op zibotentan en dapagliflozine versus placebo.

uitkomstmaat: HVPg-respons, waarbij een responder wordt gedefinieerd als HVPg < 10 mmHg of een afname in HVPg van $\geq 1,5$ mmHg vanaf baseline tot week 6.

Om het effect van zibotentan en dapagliflozine in combinatie versus placebo op verandering in lichaamsgewicht te evalueren.

uitkomstmaat:

- Evaluatie van verandering in lichaamsgewicht (kg) overwerkverloop van studiea.
- Percentage en absolute verandering vanaf baseline in lichaamsgewicht in week 6.

Om het effect van zibotentan en dapagliflozine in combinatie versus placebo op

geaccumuleerd extra gebruik van lisdiuretica-equivalenten te evalueren.

uitkomstmaat: Percentage en absolute verandering in geaccumuleerde dosering van lisdiuretica-equivalenten vanaf baseline tot week 6.

Om het effect van zibotentan en dapagliflozine in combinatie versus placebo op lichaamswatervolumes en lichaamsvetmassa te evalueren.

uitkomstmaat:

- Verandering van het totale lichaamswater, het extracellulaire water en het intracellulaire watervolume vanaf de basislijn tot Week6.
- Verandering van de totale lichaamsvetmassa van baseline naar Week6.

Om het effect van zibotentan en dapagliflozine in combinatie versus placebo op veranderingen in kantoorgebaseerde systolische en diastolische bloeddruk te evalueren.

uitkomstmaat: Verandering in systolische en diastolische bloeddruk vanaf baseline tot week 6.

DEEL B:

om de verandering ten opzichte van baseline in HVPG op zibotentan en dapagliflozine in combinatie en dapagliflozine monotherapie versus placebo te evalueren.

uitkomstmaat: Percentage en absolute verandering in HVPG vanaf baseline tot week 6.

Om het effect van zibotentan en dapagliflozine in combinatie en dapagliflozine monotherapie versus placebo op verandering in lichaamsgewicht te evalueren.

uitkomstmaat: •Evaluatie van verandering in lichaamsgewicht (kg) in de loop van de studie. •Percentage en absolute verandering vanaf baseline in lichaamsgewicht in week 6 en week 16b.

Evaluatie van het effect van zibotentan en dapagliflozine in combinatie en dapagliflozine als monotherapie versus placebo op het geaccumuleerde gebruik van aanvullende lisdiuretica-equivalenten.

uitkomstmaat: Percentage en absolute verandering in geaccumuleerde dosering van lisdiuretica-equivalenten vanaf baseline tot week 6 en week 16.

Evaluatie van het effect van zibotentan en dapagliflozine in combinatie en dapagliflozine monotherapie versus placebo op het lichaamsvochtvolume en de lichaamsvetmassa.

uitkomstmaat: • Verandering in het totale lichaamswater, extracellulaire water en intracellulaire watervolumes vanaf baseline tot Week 6 en Week 16. • Verandering in totale lichaamsvetmassa vanaf baseline tot Week 6 en Week 16.

Evaluatie van het effect van zibotentan en dapagliflozine in combinatie en dapagliflozine monotherapie versus placebo op veranderingen in kantoorgebaseerde systolische en diastolische bloeddruk.

uitkomstmaat: Verandering in systolische en diastolische bloeddruk vanaf

baseline tot week 6 en week 16.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met cirrose met kenmerken van portale hypertensie hebben beperkte behandelingsopties en significant risico op decompensatie en overlijden met beperkte farmacologische behandelingsopties.

2.2.1 Cirrose met kenmerken van portale hypertensie

Cirrose is het eindstadium van chronische leverbeschadiging/ziekte en wordt gekenmerkt door gevorderde fibrose en uiteindelijk leverfalen. Cirrose kan worden gecompenseerd waarbij geen klinische complicaties die de uitkomst beïnvloeden (d.w.z. varicesbloeding, ascites, lever encefalopathie, hepatocellulaire kanker) zijn opgetreden of gedecompenseerd, waarbij patiënten ten minste één klinische complicatie hebben gehad. Bij gedecompenseerde patiënten is de lever niet in staat om vitale metabolische, synthetische en opslagfuncties uit te voeren (Tsochatzis et al, 2014). De etiologie van cirrose varieert. Virale hepatitis (hepatitis B en C), alcoholische leverziekte, en niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) zijn de belangrijkste oorzaken van cirrose wereldwijd, met minder vaak voorkomende oorzaken, waaronder auto-immuunhepatitis, primaire scleroserende cholangitis, primaire biliaire cholangitis, hemochromatose en de ziekte van Wilson (Romanelli et al, 2016). Cirrose is een ernstige aandoening die leidt tot aanzienlijke morbiditeit, middel/intensieve complicaties, hepatocellulair carcinoom en, bij afwezigheid van levertransplantatie, overlijden. Het globaal Burden of Disease-studie in 2017 rapporteerde meer dan 1,32 miljoen aan cirrose gerelateerde sterfgevallen wereldwijd, dat was ongeveer 2,4% van alle sterfgevallen wereldwijd (GBD 2017 Cirrose Medewerkers, 2020). Portale hypertensie is een belangrijke complicatie van chronische leverziekte. De primaire oorzaak van portale hypertensie bij cirrose is een toename van de intrahepatische vasculaire weerstand als gevolg van

structurele veranderingen geassocieerd met fibrose en verhoogde vasculaire tonus in de lever microcirculatie (Iwakiri, 2014). Naarmate portale hypertensie zich ontwikkelt, wordt de vorming van samenvoegende bloedvaten en arteriële vaatverwijding, wat resulteert in een verhoogde bloedtoevoer naar het portaal bloedsomloop (Iwakiri, 2014). Uiteindelijk ontwikkelt zich een hyperdynamisch circulatiesyndroom leidend tot slokdarmvarices en/of ascites (Poordad, 2015).

2.2.2 Huidige behandelingsopties voor patiënten met cirrose met kenmerken van portale hypertensie
Standaardbehandeling voor patiënten met chronische leverziekte is behandeling van de onderliggende oorzaak van leverziekte, bijv. onthouding van alcohol, antivirale middelen voor virale hepatitis en behandeling van onderliggende metabole ziekte bij NASH. Hoewel HCV nu kan zijn uitgeroeid, gezien de aanhoudende opkomst van leververvetting, ziektemodificerende therapieën wordt in het algemeen verwacht dat ze een marginale invloed hebben op de uitkomst bij patiënten met cirrose met portale hypertensie (Gunarathne et al, 2020). Er is dan ook een enorme on vervulde behoefte voor nieuwe behandelingen bij patiënten met cirrose met kenmerken van portale hypertensie. Huidig richtlijnen ondersteunen het gebruik van niet-selectieve bètablokkers, diuretica en vasoactieve geneesmiddelen (Gunarathne et al, 2020). Bij patiënten die variceale bloeding ontwikkelen kan interventie met TIPS worden gebruikt om portale hypertensie te verminderen (García-Pagán et al, 2020).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505405-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het belangrijkste doel van deze Fase IIa/b-studie is om het effect aan te tonen van zibotentan op HVPg, en dat dapagliflozine de bezorgdheid over de veiligheid van vochtretentie kan verminderen over het gebruik ervan in deze populatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelig Fase IIa/b multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind,

placebogecontroleerd, dosisbereikonderzoek met parallelle groepen om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van de combinatie van zibotentan en dapagliflozine, en dapagliflozine monotherapie versus placebo bij deelnemers met cirrose met kenmerken van portale hypertensie.

Deel A beoordeelt de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van 2,5 mg zibotentan en 10 mg dapagliflozine versus placebo bij deelnemers met Child-Pugh A-cirrose met kenmerken van portale hypertensie en zonder voorgeschiedenis van decompensatiegebeurtenissen. Als aan het einde van deel A wordt vastgesteld dat het veiligheidsprofiel acceptabel is, onderzoekt deel B de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van 1, 2,5 of 5 mg zibotentan in combinatie met 10 mg dapagliflozine en van 10 mg dapagliflozine monotherapie versus placebo bij deelnemers met cirrose met kenmerken van portale hypertensie. Deel B omvat een breder scala van deelnemers aan Child-Pugh A en Child-Pugh B cirrose, inclusief degenen met een ernstigere ziekte, een voorgeschiedenis van decompensatiegebeurtenissen of huidige ascites.

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in ongeveer 30 studiecentra in Noord-Amerika en Europa.

Deel A omvat de volgende perioden:

*Screening Periode: tot 6 weken; om de geschiktheid van de deelnemer te bevestigen en baselinegegevens te verzamelen (bezoeken 1 en 2). Vóór randomisatie moet de baseline HVPG-opname (Bezoek 2) van voldoende kwaliteit zijn, zoals beoordeeld door de centrale lezer van HVPG, om de deelnemer te randomiseren.

*Behandelingsperiode: 6 weken; bij bezoek 3 (dag 1) worden de deelnemers gerandomiseerd en nemen ze de eerste dosis van de onderzoeksinterventie. Bij elk studiebezoek tijdens de behandelperiode (behalve op dagen van HVPG-beoordeling en VCTE/Fibroscan-beoordeling), nemen de deelnemers de eenmaal daagse dosis in het studiecentrum.

*Vervolgperiode: 2 weken; deelnemers zullen ongeveer 2 weken na hun laatste dosis onderzoeksinterventie terugkeren naar het studiecentrum voor follow-upbeoordelingen.

Disclosure statement / openbaarmakingsverklaring: dit is een parallelle groep, 2-armige studie die geblindeerd is voor de deelnemers, onderzoekers en sponsor.

Deel B omvat de volgende perioden:

*Screening Periode: tot 6 weken; om de geschiktheid van de deelnemer te bevestigen en baselinegegevens te verzamelen (bezoeken 1 en 2). Vóór randomisatie moet de baseline HVPG-opname (Visit2) van voldoende kwaliteit zijn, zoals beoordeeld door de centrale lezer van HVPG, om de deelnemer te

randomiseren.

*Behandelingsperiode: 16 weken; bij bezoek 3 (dag 1) worden de deelnemers gerandomiseerd en nemen ze de eerste dosis van de onderzoeksinterventie. Bij elk studiebezoek tijdens de behandelperiode (behalve op dagen van HVPB-beoordeling en VCTE/Fibroscan-beoordeling, als de bezoekprocedures op verschillende dagen gescheiden zijn), nemen de deelnemers de eenmaal daagse dosis in het studiecentrum.

*Vervolgperiode: 2 weken; deelnemers zullen ongeveer 2 weken na hun laatste dosis onderzoeksinterventie terugkeren naar het studiecentrum voor follow-upbeoordelingen.

Disclosure statement / Openbaarmakingsverklaring: dit is een vijfarmige studie met parallelle groepen die geblindeerd is voor de deelnemers, onderzoekers en sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: Deelnemers die voldoen aan de geschiktheidscriteria en ermee instemmen om deel te nemen, worden gerandomiseerd in een van de volgende 2 behandelgroepen (15 deelnemers per groep). >Behandelingsgroep 1: placebo-matchende zibotentan-capsule + placebo-matchende dapagliflozine-tablet. >Behandelingsgroep 2: zibotentan capsule 2,5 mg + dapagliflozine tablet 10 mg De onderzoeksinterventie is een eenmaal daagse dosis van de toegewezen onderzoeksinterventie (orale capsules en tabletten) gedurende 6 weken, naast hun standaardbehandelingstherapie. De totale duur van het onderzoek voor deelnemers aan deel A zal ongeveer 14 weken zijn (inclusief de screening- en follow-upperiode). Deel B: Deelnemers die voldoen aan de geschiktheidscriteria en ermee instemmen om deel te nemen, worden gerandomiseerd in een van de volgende 5 behandelgroepen (22 deelnemers per groep). >Behandelingsgroep 1: placebo-matchende zibotentan-capsule + placebo-matchende dapagliflozine-tablet. >Behandelingsgroep 2: placebo-matchende zibotentan-capsule + dapagliflozine-tablet 10 mg. >Behandelingsgroep 3: zibotentan capsule 1 mg + dapagliflozine tablet 10 mg. >Behandelingsgroep 4: zibotentan capsule 2,5 mg + dapagliflozine tablet 10 mg. >Behandelingsgroep 5: zibotentan capsule 5 mg + dapagliflozine tablet 10 mg.

Inschatting van belasting en risico

De toediening van dapagliflozine is over het algemeen veilig en wordt goed verdragen. Potentiele en geïdentificeerde risico's van behandeling met dapagliflozine zijn goed gekarakteriseerd door middel van de klinische dapagliflozine ontwikkelingsprogramma's en uit postmarketinggegevens.

In klinische onderzoeken zijn vaak gemelde bijwerkingen onder meer urineweginfecties, genitale infecties, polyurie en hypoglykemie in combinatie met insuline of een sulfonyleureumderivaat. Bovendien werd diabetische

ketoacidose vaak gezien bij T1DM patiënten behandeld met dapagliflozine, maar was zeldzaam in klinische onderzoeken met T2DM-patiënten.

De nadelige klinische effecten van zibotentan waargenomen bij gezonde vrijwilligers en oncologie populaties waren grotendeels te wijten aan de farmacologisch gemedieerde effecten op de ET-receptor antagonisme resulterend in vasodilatatie: hoofdpijn, hypotensie, verstopte neus, perifere oedeem, conjunctivale roodheid, duizeligheid, blozen, lichte afname van systemische vasculaire weerstand, lichte toename van het hartminuutvolume en effecten als gevolg van hemodilutie die leidt tot een verlaging van de concentratie van de cellulaire elementen van het bloed: verlaging van Hb, bloedarmoede.

Verlaging van Hb ontwikkelt zich meestal binnen een maand na aanvang van het medicijn en in de meeste gevallen is dit mild (CTC-graad 1/2), niet-progressief en heeft de neiging om te keren bij het stoppen met het medicijn. Sommige patiënten in oncologische onderzoeken hebben echter klinische anemie ontwikkeld.

Het ongunstige klinisch effect van hartfalen is waargenomen, dit wordt vaker gemeld bij Castratieresistente prostaatkanker (CRPC) patiënten die zibotentan krijgen dan bij die placebo krijgen. De frequentie van meldingen bij patiënten die zibotentan kregen, was minder dan 10% en de meeste gevallen reageerden op de standaardbehandeling van hartfalen.

Meer gedetailleerde informatie over de bekende en verwachte voordelen en mogelijke risico's van zibotentan en dapagliflozine zijn te vinden in de respectievelijke Investigator's Brochures (Zibotentan Investigator's Brochure en Dapagliflozin Investigator's Brochure).

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

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)

De deelnemer moet 18 jaar en ≤ 80 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

Deel A deelnemers die het volgende hebben:

- (a) Klinische en/of histologische diagnose van cirrose met ofwel (i) kenmerken van portale hypertensie of (ii) leverstijfheid ≥ 21 kPa.
- (b) MELD-score < 15 .
- (c) Child-Pugh-score ≤ 6 .
- (d) Geen klinisch evidente ascites
- (e) Geen bewijs van verslechtering van de leverfunctie (bijv. geen klinisch significante veranderingssignalen, symptomen of laboratoriumparameters van leverziektestatus) in de laatste maand voorafgaand aan dosering, zoals bepaald door de onderzoeker of de gebruikelijke arts.
- (f) HVPG-opname van voldoende kwaliteit zoals beoordeeld door een centrale lezer.

Deel B deelnemers die het volgende hebben:

- (a) Klinische en/of histologische diagnose van cirrose met kenmerken van portale hypertensie.
- (b) MELD-score < 15 .
- (c) Child-Pugh-score < 10 .
- (d) Geen ascites of ascites tot graad 2 zonder verandering in diuretische behandeling in de laatste maand voorafgaand aan de eerste dosis en geen

paracentese in de afgelopen maand of geplande paracentese in de komende 4 maanden bij screening.

(e) Geen bewijs van verslechtering van de leverfunctie (bijv. geen klinisch significante veranderingssignalen, symptomen of laboratoriumparameters van leverziektestatus) in de laatste maand voorafgaand aan dosering, zoals bepaald door de onderzoeker of de gebruikelijke arts.

(f) HVPG-opname van voldoende kwaliteit zoals beoordeeld door een centrale lezer.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste uitsluitingscriteria:

a) Elk bewijs van een klinisch significante ziekte die het naar de mening van de onderzoeker onwenselijk maakt voor de deelnemer om deel te nemen aan het onderzoek.

b) Levercirrose veroorzaakt door chronische cholestatische leverziekte

c) ALT of AST ≥ 150 E/L en/of totaal bilirubine $\geq 3 \times$ ULN

d) Acut leverletsel veroorzaakt door geneesmiddeltoxiciteit of door een infectie.

e) Elke voorgeschiedenis van hepatocellulair carcinoom.

f) Levertransplantatie of verwachte levertransplantatie binnen 6 maanden na screening.

g) Geschiedenis van TIPS of een geplande TIPS binnen 6 maanden na inschrijving in het onderzoek.

h) Actieve behandeling voor HCV binnen de laatste 1 jaar of antivirale therapie voor HBV gedurende minder dan 1 jaar.

i) Deelnemers met T1DM.

Medische aandoeningen (alleen deel A)

a) INR $> 1,5$.

b) Serum/plasmaspiegels van albumine ≤ 35 g/L.

c) Aantal bloedplaatjes $< 75 \times 10^9$ /L.

d) Geschiedenis van ascites

e) Geschiedenis van hepatische hydrothorax

f) Geschiedenis van portopulmonaal syndroom

g) Geschiedenis van hepatische encefalopathie

h) Geschiedenis van variceale bloeding

i) Geschiedenis van acut nierletsel

j) Geschiedenis van hartfalen, inclusief hartfalen met hoge output (bijv. als gevolg van hyperthyreoïdie of de ziekte van Paget)

Medische aandoeningen (alleen deel B)

a) INR $> 1,7$.

b) Serum/plasmaspiegels van albumine ≤ 28 g/L.

- c) Aantal bloedplaatjes < 50 × /109L.
- d) Acuut nierletsel binnen 3 maanden na screening.
- e) Geschiedenis van encefalopathie van West Haven graad 2 of hoger.
- f) Geschiedenis van varicesbloeding binnen 6 maanden voorafgaand aan screening.
- g) NYHA functioneel hartfalen klasse III of IV of met onstabiel hartfalen dat ziekenhuisopname vereist voor optimalisatie van hartfalenbehandeling en die binnen 6 maanden voorafgaand aan screening nog niet stabiel zijn op hartfalentherapie.
- h) Hartfalen als gevolg van cardiomyopathieën die in de eerste plaats een specifieke andere behandeling vereisen: bijv. cardiomyopathie als gevolg van pericardiale ziekte, amyloïdose of andere infiltratieve ziekten, cardiomyopathie gerelateerd aan congenitale hartziekte, primaire hypertrofische cardiomyopathie, cardiomyopathie gerelateerd aan toxische of infectieuze aandoeningen (bijv. chemotherapie, infectieuze myocarditis, septische cardiomyopathie).
- i) Hoge output hartfalen (bijvoorbeeld als gevolg van hyperthyreoïdie of de ziekte van Paget).
- j) Hartfalen als gevolg van primaire hartklepziekte/disfunctie, ernstige functionele mitralis- of tricuspidalisklepinsufficiëntie, of geplande reparatie/vervanging van de hartklep.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-04-2023
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Forxiga
Generieke naam:	dapagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	zibotentan
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2023-505405-17-00

EUCTR2021-006577-30-NL

NCT05516498

NL82798.056.22