

Een fase 1/2-onderzoek van de zeer selectieve ROS1-remmer NVL-520 bij patiënten met gevorderd NSCLC en andere solide tumoren (ARROS-1)

Gepubliceerd: 02-11-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511793-71-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Fase 1 Primaire doelstelling- Bepalen van de RP2D en/of maximaal getolereerde dosis (MTD) van NVL-520 in patiënten met gevorderde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53810

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NVL-520-01

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gevorderd NSCLC en andere ROS-1 positive solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nuvalent, Inc.

Overige ondersteuning: opdrachtgever

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: NSCLC Inhibitor, NVL-520, ROS1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1

Bepalen van de RP2D en, indien van toepassing, de maximaal getolereerde dosis (MTD) van NVL-520 bij patiënten met gevorderde ROS1-positieve solide tumoren

Fase 2

Evalueren van de ORR van NVL-520 op de RP2D bij patiënten met gevorderde ROS1-positieve NSCLC en andere solide tumoren

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1

Secundaire doelstellingen

- Beoordelen van de algemene veiligheid en verdraagbaarheid van NVL-520
- Het karakteriseren van het PK profiel van NVL-520
- Het evalueren van de voorlopige antitumoractiviteit van NVL-520 in patiënten met gevorderde ROS1 positieve solide tumoren

Fase 2

Secundaire Doelstellingen

- Het evalueren van bijkomende maatregelen van klinische werkzaamheid in patiënten met ROS1-positieve NSCLC en andere vaste tumoren
- Het evalueren van de intracraniële antitumoractiviteit van NVL-520 bij de RP2D in patiënten met gevorderd ROS1-positief NSCLC en andere solide tumoren
- Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van NVL-520 aan de RP2D
- Bevestigen van het PK profiel van NVL-520 in de RP2D

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ROS1 is een proto-oncogen dat codeert voor het receptor tyrosinekinase ROS1, dat door genherschikking op abnormale wijze kan worden geactiveerd om tumorcelproliferatie, -overleving en -metastase te stimuleren (Davies 2013).

Bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) worden ROS1-herschikkingen gedetecteerd bij 1% tot 3% van de patiënten; op het moment van de diagnose heeft 20% tot 40% van deze patiënten begeleidende metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) (Patil 2018; Ou 2019). Buiten NSCLC zijn ROS1-herschikkingen gedetecteerd in glioblastoom, inflammatoire myofibroblastische tumor, cholangiocarcinoom, ovariumkanker, maagkanker, colorectale kanker, angiosarcoom, en spitzoïd melanoom (Davies 2013).

De tyrosinekinaseremmers (TKI's) crizotinib en entrectinib zijn goedgekeurd door de FDA en de EMA en lorlatinib en repotrectinib zijn in ontwikkeling voor de behandeling van ROS1-positieve NSCLC-patiënten, maar een of meer van de volgende belangrijke uitdagingen blijven bestaan:

- ROS1-resistentiemutaties, met name de ROS1 G2032R oplosfrontmutatie (crizotinib, entrectinib en lorlatinib)
- progressie van de ziekte in het CZS (crizotinib)
- behandelingsgerelateerde adverse events (AE's) geassocieerd met off-target kinaseremming, met name remming van structureel verwante tropomyosinereceptor kinase (TRK) familie (entrectinib, repotrectinib, en lorlatinib) (Gainor 2017; Lin 2017b; Lin 2017a; Patil 2018; Ou 2019; Shaw 2020).

NVL-520 (voorheen NUV-520 genoemd), een nieuwe gerichte ROS1-remmer, werd

ontworpen om deze uitdagingen aan te pakken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511793-71-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Fase 1

Primaire doelstelling

- Bepalen van de RP2D en/of maximaal getolereerde dosis (MTD) van NVL-520 in patiënten met gevorderde ROS1-positieve solide tumoren

Fase 2

Primaire doelstelling

- Het evalueren van de ORR van NVL-520 bij de RP2D in patiënten met gevorderd ROS1-positief NSCLC en andere solide tumoren

Onderzoeksopzet

Dit is een FIH, Fase 1/2, multicenter, open-label, dosisescalatie- en uitbreidingsonderzoek, ontworpen om de veiligheid en verdraagbaarheid van NVL-520 te evalueren, de RP2D en, indien van toepassing, de MTD te bepalen en de antitumoractiviteit bij patiënten met gevorderde ROS1-positieve NSCLC en andere gevanceerde ROS1-positieve solide tumoren (zie voor het onderzoeksontwerp overzicht).

Het onderzoek zal in 2 fasen worden uitgevoerd.

Fase 1 zal gebruik maken van een Bayesiaans optimaal intervalontwerp (BOIN) met 3+3 Run-in dosisescalatie: Patiënten met gevorderde/gemetastaseerde ROS1-positieve NSCLC behandeld met ten minste 1 eerdere ROS1 TKI-therapie, of patiënten met andere ROS1-positieve solide tumoren die progressie vertoonden bij eerdere therapie (inclusief, maar niet beperkt tot, patiënten die progressie vertoonden op eerdere ROS1 TKI's).

Fase 2 omvat 5 cohorten:

Cohort 2a: Patiënten met gevorderde/gemetastaseerde ROS1-positieve NSCLC die nog niet eerder waren behandeld met TKI. Maximaal één eerdere op platina gebaseerde chemotherapie met of zonder immunotherapie is toegestaan.

Cohort 2b: Patiënten met gevorderd/gemetastaseerd ROS1-positieve NSCLC, behandeld met 1 eerdere ROS1 TKI (crizotinib of entrectinib) en geen eerdere op platina gebaseerde chemotherapie of immunotherapie toegestaan.

Cohort 2c: Patiënten met gevorderd/gemetastaseerd ROS1-positieve NSCLC, behandeld met 1 eerdere ROS1 TKI (crizotinib of entrectinib) en 1 eerdere op platina gebaseerde chemotherapie met of zonder immunotherapie.

Cohort 2d: Patiënten met gevorderd/gemetastaseerd ROS1-positieve NSCLC,

behandeld met ≥ 2 eerdere ROS1 TKI's en tot 1 eerdere op platina gebaseerde chemotherapie met of zonder immunotherapie.

Cohort 2e (verkennend onderzoek): Patiënten met een gevorderde/gemetastaseerde ROS1-positieve solide tumor (inclusief patiënten met ROS1-positieve NSCLC, die anderszins niet in aanmerking komen voor andere cohorten) en progressie vertoonden bij eerdere therapie (inclusief, maar niet beperkt tot, patiënten die progressie vertoonden op eerdere ROS1 TKI's).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie figuur 1 in protocol

Inschatting van belasting en risico

Zie SISICF and section E9a

Contactpersonen

Publiek

Nuvalent, Inc.

One Broadway, 14th Floor 1
Cambridge, Massachusetts 02142
US

Wetenschappelijk

Nuvalent, Inc.

One Broadway, 14th Floor 1
Cambridge, Massachusetts 02142
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar a. Fase 2, alleen Cohort 2e: Leeftijd ≥ 12 jaar en weegt > 40 kg. (Patie*nten van 12 tot 17 jaar worden alleen ingeschreven in landen en op locaties waar de regelgeving dit toestaat.) 2. Ziektecriteria a. Fase 1: Histologisch of cytologisch bevestigde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumor met gedocumenteerde ROS1-herschikking, bepaald door testen in een Clinical Laboratory Improvement Amendments laboratory (CLIA) in de VS of een gelijkwaardig geaccrediteerd diagnostisch laboratorium buiten de VS en met behulp van een lokale diagnostische test of een commercie*le test of door een regelgevende instantie goedgekeurde test, zoals een fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) of next generation sequencing (NGS) of reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Het rapport van deze test moet worden ingediend om in aanmerking te komen. b. Cohorten 2a, 2b, 2c en 2d: Histologisch of cytologisch bevestigde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met ROS1-herschikking, zoals bepaald door testen in een CLIA of een gelijkwaardig geaccrediteerd diagnostisch laboratorium met behulp van een lokale diagnostische test of een commercie*le test of door een door een regelgevende instantie goedgekeurde test, zoals FISH of NGS of RT-PCR. Het rapport van deze test moet worden ingediend om in aanmerking te komen. c. Cohort 2e: Histologisch of cytologisch bevestigde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumor (inclusief NSCLC die niet geschikt is voor cohort 2a-2d) met ROS1-herschikking zoals bepaald door testen in een CLIA of een gelijkwaardig geaccrediteerd diagnostisch laboratorium met behulp van een lokale diagnostische test of een commercie*le test of door een regelgevende instantie goedgekeurde test, zoals FISH of NGS of RT-PCR. Het rapport van deze test moet worden ingediend om in aanmerking te komen. 3. Voorafgaande behandeling tegen kanker a. Fase 1: Patie*nten met ROS1-fusie-positieve NSCLC moeten eerder ten minste 1 eerdere ROS1 TKI hebben gekregen, terwijl degenen met andere ROS1-positieve solide tumoren progressie moeten hebben getoond tijdens een eerdere behandeling (inclusief, maar niet beperkt tot, patie*nten die progressie hebben getoond met eerdere ROS1 TKI's). Een willekeurig aantal eerdere op platina gebaseerde chemotherapiee*n met of zonder immunotherapie is toegestaan. b. Cohort 2a: Moet nai*ef zijn voor TKI-therapie en maximaal e*e*n eerdere op platina gebaseerde chemotherapie (met of zonder immunotherapie). c. Cohort 2b: Moet 1 eerdere ROS1 TKI-therapie hebben gekregen (crizotinib of entrectinib) en geen eerdere op platina gebaseerde chemotherapie of

immunotherapie. d. Cohort 2c: Moet 1 eerdere ROS1 TKI-therapie hebben gekregen (crizotinib of entrectinib) en 1 eerdere op platina gebaseerde chemotherapie (met of zonder immunotherapie). e. Cohort 2d: Moet ten minste 2 eerdere ROS1 TKI-therapieën en maximaal 1 eerdere op platina gebaseerde chemotherapie hebben ontvangen (met of zonder immunotherapie). f. Cohort 2e: Moet progressie hebben gemaakt bij eerdere therapie (inclusief, maar is niet beperkt tot, patiënten die progressie hebben gemaakt op eerdere ROS1 TKI's).

4. Fase 1: Moet een evalueerbare ziekte hebben (target of non-target) volgens RECIST 1.1. (Eisenhauer et al, 2009; Bijlage 3). Fase 2: Moet een meetbare ziekte hebben, gedefinieerd als ≥ 1 radiologisch meetbare doellaesie volgens RECIST 1.1. Opmerking: Patiënten met alleen CZS-ziekte komen in aanmerking, op voorwaarde dat de ziekte beoordeelbaar (fase 1) of meetbaar (fase 2) is en niet voldoet aan uitsluitingscriterium 11.

5. Tumorweefsel voor de behandeling (gearchiveerd, indien beschikbaar, of een verse biopsie) ingediend voor centrale analyse. Aangeleverd tumorweefsel wordt bij voorkeur verkregen tijdens of na het meest recente ziekteprogressie. Als er geen geschikt weefsel beschikbaar is en als de biopsie door de onderzoeker niet als veilig en medisch haalbaar wordt beschouwd, kan de patiënt worden goedgekeurd voor inschrijving na overleg met de medische monitor van de sponsor.

6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus (PS) van 0 of 2 (Oken et al, 1982). Patiënten met ECOG PS2 hebben goedkeuring nodig van de medische monitor van de Sponsor.

7. Adequate orgaanfunctie en beenmergreserve, zoals blijkt uit de volgende laboratoriumwaarden bij de laatste beoordeling voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel:

- a. Beenmergfunctie: absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$; aantal bloedplaatjes $> 75.000/\mu\text{L}$; hemoglobine $\geq 8 \text{ g/dL}$ (zonder transfusie).
- b. Nierfunctie: geschatte creatinineklaring $\geq 60 \text{ ml/min}$ volgens Cockcroft-Gault-formule, gemodificeerde Cockcroft-Gault-formule, of 24 uren creatinineklaring.
- c. Leverfunctie: bilirubine $< 1,5 \times \text{ULN}$, tenzij er aanwijzingen zijn voor het syndroom van Gilbert, waarbij de patiënt totaal bilirubine $< 3,0 \text{ mg/dL}$ moet hebben; aspartaataminotransferase en alanineaminotransferase $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ ($\leq 5,0 \times \text{ULN}$ als levermetastasen betrokken zijn).

8. Alle klinisch relevante toxiciteiten die verband houden met eerdere antikankertherapie moeten zijn hersteld tot graad ≤ 1 of aanvang (behalve alopecia of ototoxiciteit).

9. Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP) moeten chirurgisch steriel zijn of bereid zijn om zich te onthouden van seksuele activiteit of een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken vanaf het moment van ondertekening van het geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) gedurende ten minste 6 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (of langer, indien vereist door lokale of landspecifieke richtlijnen). Mannelijke patiënten met zwangere of niet-zwangere WOCBP-partners moeten mannelijke anticonceptie (condoom) gebruiken vanaf het moment van ondertekening van de ICF tot en met ten minste 4 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (of langer, indien vereist door lokale of landspecifieke richtlijnen). Raadpleeg rubriek 8.3.2 voor aanvaardbare anticonceptiemethoden.

10. Zorg voor schriftelijke geïnformeerde toestemming en bereid en in staat om te voldoen aan de vereisten van het onderzoeksprotocol. Alleen fase 2 Cohort 2e: Instemming moet worden

verkregen van patie*nten <18 jaar (of voor minderjarigen die de meerderjarigheid nog niet hebben bereikt, zoals gedefinieerd door de lokale regelgeving) en door een ouder/voogd moet schriftelijke toestemming gegeven worden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De kanker van de patie*nt heeft een andere bekende oncogene driververandering dan ROS1. Bijvoorbeeld NSCLC met een targetbare mutatie in EGFR, ALK, MET, RET of BRAF; colorectaal met een oncogene KRAS-, NRAS- of BRAF-mutatie. Onderzoekers moeten de inschrijving met de sponsor bespreken met betrekking tot co-mutaties. 2. Bekende allergie/overgevoeligheid voor hulpstoffen van NVL-520. 3. Grote operatie binnen 4 weken na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Kleine chirurgische ingrepen (bijv. het inbrengen van een poort) zijn toegestaan, maar met voldoende tijd voor wondgenezing zoals klinisch passend wordt geacht. 4. Lopende of recente antikankertherapie binnen het volgende tijdsbestek voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (NVL-520 kan worden gestart binnen de limieten voor eerdere TKI of chemotherapie indien de onderzoeker dit als veilig en in het belang van de patie*nt beschouwt, met voorafgaande goedkeuring van de sponsor): a. TKI of andere antikankertherapie die hieronder niet vermeld staat in de uitsluitingscriteria 4b of 4c: <5 halfwaardetijden of <7 dagen, welke van de twee het langst is b. Chemotherapie, antilichaam-drugconjugaten (ADC's) of andere antilichamen: <21 dagen c. Immunotherapie of celtherapie <28 dagen 5. Lopende of recente bestralingstherapie binnen het volgende tijdsbestek voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel: a. Bestralingstherapie (behalve palliatieve bestraling om pijn in de botten te verlichten) <14 dagen. b. Palliatieve bestraling om pijn in de botten <48 uur te verlichten. c. Stereotactische of kleine veldhersenbestraling <7 dagen. d. Bestraling van de hele hersenen <14 dagen. 6. Voorafgaande hoge dosis chemotherapie die stamcelredding vereist. 7. Ongecontroleerde klinisch relevante bacterie*le of schimmelinfectie die systemische therapie vereist. 8. Heeft actieve tuberculose of actieve hepatitis B of C bekend. Actieve hepatitis B wordt gedefinieerd als een bekend positief HBsAg-resultaat en bekende kwantitatieve HBV-DNA-resultaten die groter zijn dan de onderste detectielimieten van de test. Actieve hepatitis C wordt gedefinieerd door een bekend positief Hep. C Ab-resultaat en bekende kwantitatieve HCV-RNA-resultaten die groter zijn dan de onderste detectielimieten van de test. 9. Patie*nt heeft een QTcF die >450 msec is (herhaald resultaat bij meer dan e*e*n beoordeling). Patie*nt heeft een voorgeschiedenis van verlengd QT-syndroom of Torsades de pointes. 10. Patie*nten met klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen, als volgt: a. Binnen 3 maanden na inschrijving: cerebraal vasculair accident/beroerte; myocardinfarct; instabiele angina; ongecontroleerde atriale fibrillatie van welke graad dan ook b. Geschiedenis

van congestief hartfalen (classificatieklasse $\geq$ II van de New York Heart Association); tweedegraads of derdegraads atrioventriculair blok (tenzij gestimuleerd) of een atrioventriculair blok met PR consistent >220 msec; of aanhoudende hartritmestoornissen van NCI-CTCAE graad ≥ 2 . 11. De patiënt heeft metastase van het centrale zenuwstelsel (CZS) of een primaire CZS-tumor die gepaard gaat met progressieve neurologische symptomen of die toenemende doses corticosteroiden nodig heeft om de ziekte van het CZS onder controle te houden. Als een patiënt corticosteroiden nodig heeft voor de behandeling van CZS-ziekte, moet de dosis stabiel zijn geweest gedurende de 2 weken voorafgaand aan C1D1. Asymptomatische leptomeningeale carcinomatose is toegestaan. 12. Symptomatische compressie van het ruggenmerg 13. Patiënten met een matige tot ernstige cognitieve stoornis of psychiatrische stoornissen die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de patiënt om aan de onderzoeksvereisten te voldoen in gevaar zouden brengen. 14. Bewijs van actieve maligniteit (anders dan de huidige ROS1-positieve solide maligniteit) waarvoor systemische therapie nodig was in de afgelopen 2 jaar. a. Uitzonderingen: niet-melanoom huidkanker, in situ melanoom, in situ baarmoederhalskanker, papillaire schildklierkanker, ductaal carcinoom in situ van de borst, of gelokaliseerde en vermoedelijk genezen prostaatkanker. Patiënten die een langdurige anti-hormonale therapie ondergaan voor een eerdere maligniteit zijn toegestaan zolang de maligniteit niet actief is geweest in de afgelopen 2 jaar. 15. Gelijktijdig gebruik (binnen 12 dagen na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel) van sterke CYP3A4-inductoren of sterke CYP3A4-remmers (zie Bijlage 1). 16. Manifestatie van malabsorptie als gevolg van eerdere gastro-intestinale chirurgie, ziekte of andere ziekte die de orale absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van het onderzoeksgeneesmiddel zou kunnen beïnvloeden. 17. Patiënt is zwanger of geeft borstvoeding. WOCBP moet een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij screening en negatieve serum- of urinetest voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. 18. Actief ondergaan van systemische behandeling of directe medische interventie op een ander therapeutisch klinisch onderzoek. 19. Elke medische aandoening of laboratoriumafwijking die naar de mening van de onderzoeker of sponsor een risico zou vormen voor het onderzoek van de patiënt of de mogelijkheid om de onderzoeksresultaten te interpreteren in de war zou brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-07-2022
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVL-520
Generieke naam:	NVL-520

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
CTIS	CTIS2024-511793-71-00
EudraCT	EUCTR2021-002477-26-NL
CCMO	NL79509.042.21