

CONNected Electronic Inhalers Asthma Control Trial 3 (*CONNECT 3*), een open-label, gerandomiseerd vergelijkingsonderzoek met een 24 weken durende behandeling in meerdere centra met parallelle groepen naar de standaardbehandeling versus het Budesonide/Formoterol Digihaler Digital System, om de resultaten bij volwassen patiënten met astma te optimaliseren

Gepubliceerd: 01-12-2022 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het aantonen van de doeltreffendheid van het DS in vergelijking met de SoC-groep.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53851

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CONNECT 3

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PRA Group BV

Overige ondersteuning: Teva Branded Pharmaceutical Products;R&D;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Astma, Budesonide/Formoterol, Digihaler digitaal systeem

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het percentage patiënten voor de DS- en de SoC-groep dat goed onder controle gebracht astma bereikt, zoals gedefinieerd door een ACT-score van meer dan of gelijk aan 20, of een klinisch belangrijke verbetering in astmacontrole, zoals gedefinieerd door een toename van minstens 3 ACT-eenheden vanaf baseline aan het einde van de behandelingsperiode van 24 weken.

Secundaire uitkomstmaten

(#1)

Dit secundaire eindpunt is de frequentie van klinisch bepaalde beoordelingen en soorten interventies die gedaan worden om de astmacontrole te verbeteren, waaronder:

- aantal besprekingen over inhalatortechniek

- aantal besprekingen over naleving
- aantal aanpassingen van de therapie, waaronder:
 - wijzigingen van huidige inhalatortherapie (omhoog en omlaag doseren)
 - overstappen op andere inhalatiemedicatie
 - bijkomende inhalatiemedicatie
 - toevoeging van systemisch corticosteroïd voor astma of een andere controlemedicatie, waaronder LAMA of biologicals
- frequentie van interventie ter beheersing van comorbiditeiten die in verband staan met slechte astmacontrole (gastro-oesofageale refluxziekte, sinusitis etc.)

(#2)

Dit secundaire eindpunt is de verandering vanaf baseline in naleving van het BF Digihaler DS wanneer het als onderhoudsbehandeling voorgeschreven is, gedefinieerd als het percentage feitelijke inhalatiedoses dat genomen is ten opzichte van het voorgeschreven totale aantal doses gedurende de behandelingsperiode van 24 weken.

(#3)

Dit secundaire eindpunt is de verandering vanaf baseline die gemeten is met behulp van de WPAI-vragenlijst, ingevuld door patiënten in beide groepen, bij baseline en aan het einde van de behandelingsperiode van 24 weken.

(#4)

Dit secundaire eindpunt is de beoordeling van de aanvaardbaarheid en bruikbaarheid van het DS (BF Digihaler, app, DHP [cloudoplossing] en HCP-gericht dashboard), gebruikmakend van de SUS ingevuld door de patiënten in de DS-groep en de medewerkers van het onderzoekscentrum bij het bezoek aan het einde van de behandeling.

(#5)

Dit secundaire eindpunt is de rapportage van ongewenste voorvallen van BF Digihaler DS bij deelnemende onderzoekscentra.

De veiligheidseindpunten voor dit onderzoek omvatten de volgende voor alle patiënten in beide groepen:

- gegevens over ongewenste voorvallen
- gegevens over ongewenste effecten van het hulpmiddel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

1. INLEIDING EN ACHTERGRONDINFORMATIE

1.1. Inleiding

Astma is een heterogene ziekte die doorgaans gekenmerkt wordt door chronische ontsteking van de luchtwegen en gedefinieerd wordt door de voorgeschiedenis van ademhalings symptomen die in de tijd en in intensiteit variëren (Global Initiative for Asthma [GINA] 2021). Deze astmasymptomen kunnen in verband staan met suboptimale behandeling of leeftijd en kunnen leiden tot chronische veranderingen in de structuur en functie van de luchtwegen, waardoor de morbiditeit en mortaliteit van de getroffen personen toeneemt (Global Initiative for Asthma [GINA] 2021).

GINA omvat onderhouds- en verlichtingstherapie (MART) met lage doses ICS formoterol als de voorkeursbehandeling voor astma die niet onder controle gebracht is, ondanks goede naleving en inhalatortechniek, op basis van bewijs van verminderde exacerbaties in vergelijking met dezelfde dosis

ICS-langwerkende bèta2-agonist (LABA) gebruikt als onderhoudsbehandeling en een SABA als noodmedicatie.

Budesonide is een krachtig synthetisch glucocorticosteroid met sterke ontstekingsremmende activiteit. Ontsteking is een belangrijke component in de pathofysiologie van astma, en het is aangetoond dat corticosteroiden meerdere ontstekingscellen en mediators remmen die bij de pathofysiologie van astma betrokken zijn. Formoterol is een krachtige, selectieve LABA die ontspanning van gladde spieren in de bronchiën opwekt bij patiënten met omkeerbare luchtwegobstructie. De farmacologische effecten van bèta2 adrenoceptoragonisten zoals formoterol zijn ten minste gedeeltelijk toe te schrijven aan stimulatie van intracellulair adenylcyclase, wat leidt tot verhoogde spiegels van cyclisch 3',5'-adenosinemonofosfaat (cyclisch AMP), wat resulteert in ontspanning van gladde spieren en remming van afgifte van mediators van directe overgevoeligheid van cellen, met name van mastcellen.

Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (Teva) heeft een droogpoederinhalator met multidosering van budesonide/formoterolfumaraat-dihydraat (BF) ontwikkeld, met een geïntegreerde elektronische module als een inhalatoroplossing van de volgende generatie voor patiënten met astma en chronische obstructieve longziekte (COPD). Het onderzoeksproduct, BF Digihaler, geeft een dosis BF af die gelijkwaardig is aan DUORESP SPIROMAX® en heeft daarnaast elektronische functies die uiteindelijk bedoeld zijn om patiënten feedback te geven om de inhalatietechniek, het inzicht in de ziekte, de behandeling en de uitkomsten potentieel te verbeteren. In dit onderzoek wordt BF afgegeven via een Digihaler. Het systeem is een inhalator met geïntegreerde datalogger die in staat is gegevens met tijdstempel op te slaan en te verzenden. De informatie van de BF Digihaler wordt draadloos verzonden (Bluetooth Low Energy) naar de mobiele-telefoonapp. Vanuit de app kunnen gegevens, met geïnformeerde toestemming van de patiënt, verzonden worden naar het digitale gezondheidsplatform (DHP; cloudoplossing) naar een dashboard voor professionele zorgverleners (HCP). Het DHP wordt gebruikt om patiëntspecifieke gegevens door te geven aan de professionele zorgverlener (HCP) van de patiënt via het dashboard, een beveiligde webinterface. De volgende hulpmiddelen worden in dit onderzoek geëvalueerd:

- Budesonide/formoterol (BF) Digihaler digitaal systeem (DS) met 4 samenstellende hulpmiddelen:
 - Hulpmiddel 1: BF Digihaler gebruikt als zowel onderhouds- als verlichtingstherapie (MART)
 - Hulpmiddel 2: Patiëntgerichte mobiele-telefoonapplicatie (app)
 - Hulpmiddel 3: DHP (cloudoplossing)
 - Hulpmiddel 4: HCP-gericht dashboard (dashboard voor professionele zorgverleners)

Het doel van het onderzoek is om te evalueren of uitkomsten voor patiënten die het BF Digihaler DS als MART gebruiken, beter geoptimaliseerd kunnen worden dan een groep die standaardzorg (SoC) krijgt en die behandeld zullen worden met hun huidige behandeling die door het onderzoekscentrum aan de patiënt is voorgeschreven op basis van astmarichtlijnen en het oordeel van de clinicus en die tijdens de behandelingsperiode het DS niet zullen gebruiken. Het onderzoek

beoordeelt ook de nalevingspatronen van onderhoudsbehandeling (BF Digihaler) in de BF Digihaler DS-groep en de astmabehandelingsacties van HCP's die het dashboard als onderdeel van het DS gebruiken. Ook wordt er informatie verzameld via vragenlijsten voor patiënten en medewerkers van het onderzoekscentrum over bruikbaarheid van het systeem, kwaliteit van leven en werkproductiviteit.

1.2. Bevindingen uit niet-klinische en klinische onderzoeken

De farmacologie en het veiligheidsprofiel van BF Digihaler zijn goed omschreven. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van DUORESP SPIROMAX voor relevante niet-klinische veiligheidsinformatie over het inhalatiepoeder (budesonide en formoterol) van BF Digihaler.

BF SPIROMAX van Teva is geëvalueerd in 15 afgeronde klinische onderzoeken bij meer dan 2141 proefpersonen (720 gezonde volwassen vrijwilligers, 605 adolescenten en volwassenen met astma, 739 volwassenen met astma en 77 pediatrie proefpersonen). De resultaten van deze onderzoeken waarin de doses van 160/4,5 mcg en 320/9 mcg geëvalueerd werden, zijn opgenomen in de SPC van DUORESP SPIROMAX.

1.3. Bekende en mogelijke voordelen en risico's voor patiënten

Het onderzoeksproduct, BF Digihaler, geeft een dosis BF af die gelijkwaardig is aan DUORESP SPIROMAX en heeft daarnaast elektronische functies die bedoeld zijn om patiënten feedback te geven om de inhalatietechniek, het inzicht in de ziekte, de behandeling en de uitkomsten potentieel te verbeteren. De toevoeging van de geïntegreerde elektronische module heeft geen invloed op de farmaceutische prestaties van de BF Digihaler ten opzichte van BF SPIROMAX, en heeft geen invloed op de stappen die de gebruiker moet nemen om een dosis te gebruiken (Teva heeft prestatie- en functietesten beschikbaar in het archief). Aanvullende informatie wat betreft voordelen en risico's van BF Digihaler voor patiënten zijn te vinden in de brochure voor de onderzoeker (IB).

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het aantonen van de doeltreffendheid van het DS in vergelijking met de SoC-groep.

Onderzoeksopzet

Algemene onderzoeksopzet:

Dit is een open-label, gerandomiseerd vergelijkingsonderzoek met parallelle groepen met 24 weken behandeling in meerdere centra van SoC-behandeling versus het BF Digihaler DS, met inbegrip van inhalator, app, DHP (cloudoplossing) en HCP-gericht dashboard, ter optimalisatie van uitkomsten bij volwassen patiënten met astma.

Het onderzoek zal bestaan uit een screening/baselinebezoek (bezoek 1), een open-label behandelingsperiode van 24 weken met bezoek 2 in week 12 en bezoek 3 in week 24, en een follow up telefoongesprek (2 weken na voltooiing van behandeling of voortijdige beëindiging [VB]).

Patiënten met suboptimale astmacontrole worden in het onderzoek ingeschreven en

gerandomiseerd naar respectievelijk 1 van 2 parallelle groepen (tabel 2). De randomisatie wordt gestratificeerd naar onderzoekscentrum. Randomisatie vindt plaats met behulp blokrandomisatie in het IRT systeem. Dit wordt automatisch gereguleerd door het IRT systeem.

Tabel 2: Beschrijving van behandelingsgroepen

BF Digihaler DS-groep SoC-groep

BF Digihaler* (als MART) + app Huidige noodmedicatie,

ICS/LABA en eventuele bijkomende controlemedicatie voor astma

DHP (cloudoplossing) Niet van toepassing

HCP-gericht dashboard Niet van toepassing

app=mobiele-telefoonapplicatie; BF Digihaler=droogpoederinhalator met elektronische multidosering van budenoside/formoterol; DHP=Digital Health

Platform (digitaal gezondheidsplatform); DS=digitaal systeem;

ICS=inhalatiecorticosteroïd; HCP=healthcare professional (professionele zorgverlener); LABA=langwerkende bèta2-agonist; MART=maintenance and reliever therapy (onderhouds- en verlichtingstherapie).

* Indien nodig kan de HCP een andere controlemedicatie dan ICS met LABA aan de behandeling van de DS- en SoC-patiënt toevoegen, waaronder een biological.

De patiënten in de BF Digihaler DS-groep gebruiken de BF Digihaler met de app, DHP (cloudoplossing) en het HCP-gerichte dashboard. De patiënten in de SoC-groep, te weten geschikte patiënten die behandeld worden met hun huidige behandeling die door het onderzoekscentrum aan de patiënt is voorgeschreven op basis van astmarichtlijnen en het oordeel van de clinicus, zullen tijdens de behandelingsperiode het BF Digihaler DS niet gebruiken. Voor beide groepen worden wat betreft uitkomsten soortgelijke gegevens verzameld, die de volgende zijn: antwoorden op de ACT, Mini AQLQ en WPAI-vragenlijst en de frequentie van CAE's.

Alle patiënten leggen een screening/baselinebezoek af, waarin aan hen wordt gevraagd of ze een mobiele telefoon hebben (met iOS of Android) en verschillende apps op hun mobiele telefoon gebruiken. Een ACT-score en antwoorden op de Mini AQLQ en WPAI-vragenlijst bij baseline worden voor alle patiënten verzameld. Bij bezoek 1 worden patiënten in de BF Digihaler DS-groep getraind in het gebruik van de BF Digihaler (inclusief instructies voor het gebruik van de inhalator en de app) en worden patiënten in de SoC-groep opnieuw getraind in het gebruik van hun huidige inhalator. Als ze vaardig blijken te zijn, worden patiënten in de BF Digihaler DS-groep van hun onderhouds-ICS met LABA en noodmedicatie of ICS/formoterol-MART overgeschakeld op de BF Digihaler als MART (in een dosis BF die vergelijkbaar is met de meest recente dosis van hun huidige ICS). Alle andere onderhoudsmedicatie voor astma, behalve ICS met LABA, kan voortgezet worden. Indien nodig kan de HCP een andere controlemedicatie dan een ICS met LABA aan de behandeling van de BF Digihaler DS- en SoC-patiënt toevoegen, waaronder een biological. Patiënten in de SoC-groep ontvangen een vergoeding voor hun onderhouds-ICS met LABA en noodmedicatie volgens het beleid in het betreffende land.

Onderzoekscentra ontvangen soortgelijke instructie wat betreft functies van de app, evenals functies van het bijbehorende dashboard, die de digitale informatie weerspiegelt die wordt verkregen van de BF Digihaler en de app, waaronder frequentie en tijdstippen van inhalatorgebruik en geassocieerde inhalatieflowparameters gemeten door de BF Digihaler bij elke inhalatie (piekinhalatieflow en geïnhaleerd volume).

Patiënten in zowel de BF Digihaler DS- als de SoC-groep worden gevolgd voor hun astma naar het klinisch oordeel van de onderzoeker op basis van lokale praktijken, routines en richtlijnen voor astmabehandeling (bijv. Global Initiative for Asthma [GINA]). Daarnaast worden de patiënten in de BF Digihaler DS-groep gevolgd door de onderzoekscentra met de toevoeging van objectieve informatie over BF Digihaler-gebruik, die beschikbaar is voor zowel patiënten als onderzoekscentra via respectievelijk de app en het dashboard. De HCP's bekijken het dashboard minstens één keer per week per patiënt en gebruiken deze informatie samen met eventuele bijkomende informatie over de patiënt naar hun klinisch oordeel om de astmabehandeling van de patiënten aan te passen. Indien aangewezen kan de onderzoeker het behandelingschema van de patiënt aanpassen, waaronder het toevoegen van astmacontrolemedicatie of biologicals, indien anderszins klinisch aangewezen naar oordeel van de onderzoeker. Indien nodig dienen klinisch bepaalde beoordelingen voor beide groepen geregeld te worden naar klinisch oordeel van de HCP die de patiënt behandelt en dit kan via een videogesprek, een telefoongesprek of een bezoek aan de locatie gebeuren.

Ook dient opgemerkt te worden dat er geen specifieke klinische beslissingen opgelegd worden. Eén secundaire doelstelling van dit onderzoek is het beschrijven hoe klinici de informatie uit het DS daadwerkelijk gebruiken om hun patiënten te behandelen.

Bij bezoek 2, bezoek 3 en elke klinisch bepaalde beoordeling registreert de HCP voor alle patiënten de antwoorden op de vragen van astmabehandeling, waaronder discussies over naleving of inhalatortechniek, aanpassingen van de behandeling of toevoeging van nieuwe behandelingen, waaronder gebruik van biologicals. Daarnaast wordt de HCP in het geval van een klinisch bepaalde beoordeling gevraagd of het contact met de patiënt al dan niet voortkwam uit interactie van de HCP met het dashboard.

De ACT en Mini AQLQ worden ingevuld bij bezoek 2.

Aan het einde van de behandelingsperiode (24 weken, bezoek 3) worden eindbeoordelingen van de BF Digihaler DS- en SoC-groep gedaan, zoals beschreven in tabel 5, en wordt de rest van de inhalatoren die aan de patiënten in de BF Digihaler DS-groep werden verstrekt bij het onderzoekscentrum ingeleverd. Twee weken later wordt door het onderzoekscentrum een follow up telefoongesprek met alle patiënten gehouden en wordt bevestigd dat de patiënten in de BF Digihaler DS-groep hun eerdere astmabehandeling hebben hervat.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Budesonide/formoterol 160/4,5 mcg poeder voor orale inhalatie. 1-2 inhalaties, tweemaal daags; 1 extra inhalatie waar nodig als reactie op symptomen. Bij een enkelvoudige gelegenheid mogen niet meer dan 6 inhalaties genomen worden. Een totale dagelijkse dosis van meer dan 8 inhalaties is normaliter niet nodig. Gedurende een beperkte periode kan er echter een totale dagelijkse dosis van maximaal 12 inhalaties gebruikt worden. Patiënten die meer dan 8 inhalaties per dag gebruiken, moeten sterk geadviseerd worden om medisch advies in te winnen.

Inschatting van belasting en risico

1.3. Bekende en mogelijke voordelen en risico's voor patiënten

Het onderzoeksproduct, BF Digihaler, geeft een dosis BF af die gelijkwaardig is aan DUORESP SPIROMAX en heeft daarnaast elektronische functies die bedoeld zijn om patiënten feedback te geven om de inhalatietechniek, het inzicht in de ziekte, de behandeling en de uitkomsten potentieel te verbeteren. De toevoeging van de geïntegreerde elektronische module heeft geen invloed op de farmaceutische prestaties van de BF Digihaler ten opzichte van BF SPIROMAX, en heeft geen invloed op de stappen die de gebruiker moet nemen om een dosis te gebruiken (Teva heeft prestatie- en functietesten beschikbaar in het archief). Aanvullende informatie wat betreft voordelen en risico's van BF Digihaler voor patiënten zijn te vinden in de brochure voor de onderzoeker (IB).

Contactpersonen

Publiek

PRA Group BV

Van Swietenlaan 6
Groningen 9728NZ
NL

Wetenschappelijk

PRA Group BV

Van Swietenlaan 6
Groningen 9728NZ
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)

- a. De patiënt is bij de screening 18 jaar of ouder.
- b. De patiënt heeft een gedocumenteerde diagnose van astma die in het onderzoekscentrum vastgesteld is vóór de geïnformeerde toestemming of de onderzoeker bevestigt een diagnose van astma.
- c. De patiënt wordt momenteel behandeld met een matige tot hoge dosis ICS met LABA.
- d. De patiënt heeft bij het screening/baselinebezoek een ACT-score van minder dan 19.
- e. De patiënt is bereid te stoppen met alle andere onderhouds-ICS en LABA en noodmedicatie, en die gedurende het onderzoek te vervangen door de in het onderzoek verstrekte BF Digihaler als MART, indien de patiënt naar de BF Digihaler DS-groep gerandomiseerd wordt. Alle andere onderhoudsmedicatie voor astma, behalve ICS met LABA, kan voortgezet worden.
- f. De patiënt kan vloeiend lezen en communiceren in Brits-Engels, Nederlands of Duits, waar van toepassing, en is bekend met en bereid tot het gebruik van zijn/haar eigen mobiele telefoon die voldoet aan de minimale app-vereisten en tot het downloaden van de app en het gebruik ervan.
- g. De patiënt is in staat schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.
- h. De patiënt moet bereid en in staat zijn om de onderzoeksvoorschriften en -beperkingen na te leven en in het onderzoekscentrum te verblijven gedurende de vereiste tijd in de onderzoeksperiode, en bereid zijn om naar het onderzoekscentrum te komen voor de follow-upprocedures en beoordelingen zoals beschreven in dit protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- a. De patiënt heeft een klinisch significante, niet onder controle gebrachte medische aandoening (behandeld of onbehandeld) anders dan astma, die volgens de onderzoeker deelname zou verhinderen.
- b. De patiënt heeft een medische of psychiatrische aandoening die volgens de onderzoeker nadelig zou zijn voor het vermogen van de patiënt om aan dit onderzoek deel te nemen.
- c. De patiënt gebruikt momenteel of heeft in de 12 maanden voorafgaand aan inschrijving gebruikgemaakt van een digitaal inhalatorsysteem om het inhalatorgebruik te monitoren, zoals, maar niet beperkt tot, de systemen van Propeller Health, Adherium of Amiko.
- d. De patiënt heeft een diagnose van chronische obstructieve longziekte (COPD) of astma-COPD-overlap (ACO).
- e. De patiënt rookt momenteel of heeft een voorgeschiedenis van roken van meer dan 10 pakjes per jaar.
- f. De patiënt werd in de afgelopen 30 dagen behandeld voor astma-exacerbatie, met inbegrip van ziekenhuisopname of bezoeken aan de spoedeisende hulp.
- g. De patiënt wordt momenteel behandeld met systemische corticosteroiden (oraal, intramusculair of intraveneus) of is in de afgelopen 30 dagen daarmee behandeld.
- h. De patiënt wordt met biologicals (bijv. omalizumab, anti-interleukine (IL)5, anti-IL5R, anti-IL4R) voor astma behandeld of heeft in de afgelopen 90 dagen dergelijke behandeling gehad.
- i. De patiënt heeft een bekende overgevoeligheid voor een of meer bestanddelen van de onderzoeksmiddelen, zoals vermeld in dit protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 95
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: BF Digihaler DS
Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Budesonide Formoterol
Generieke naam: Budesonide Formoterol
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2021-003951-41-NL
CCMO	NL82348.100.23