Open-label, gerandomiseerd, fase I klinisch onderzoek met 4 parallelle groepen naar BI 456906-bezetting van glucagonreceptoren bij lever- en glucagonachtige peptide-1 receptoren in de alvleesklier in vergelijking met semaglutide na toediening van radioactief gelabelde tracer bij mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met obesitas waarbij PET en MRI worden gebruikt.

Gepubliceerd: 10-01-2023 Laatst bijgewerkt: 21-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515417-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het hoofddoel van dit onderzoek is het onderzoeken van de glucagonreceptorbezetting van BI 456906 in de lever door middel van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56752

Bron
ToetsingOnline

Verkorte titel
1404-0047

Aandoening

- Overige aandoening
- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen

Synoniemen aandoening
Obesitas of zwaarlijvigheid

Aandoening

obesity

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim
Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1, Obesitas, Open label, Semaglutide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

• Het percentage bezetting van glucagonreceptoren in de lever met behulp van

PET-beeldvorming bij het einde behandeling-bezoek (end of treatment visit,

EOT).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

• Het percentage bezetting van glucagonachtige peptide-1-receptor in de

alvleesklier met behulp van PET-beeldvorming bij het EOT-bezoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BI 456906 is een duale agonist van receptoren van glucagonachtige peptide-1 (GLP-1) en glucagon (GCG). GLP-1-receptoragonisten verlagen het lichaamsgewicht door remming van voedselinname en het vertragen van maaglediging en intestinale transit. Van de GCG-receptoragonist wordt verwacht dat deze het lichaamsgewicht zal verminderen door het verhogen van het energieverbruik en dat het rechtstreeks de vetzuuroxidatie in de lever kan verhogen, wat mogelijk de lipotoxiciteit kan verminderen. Verwacht wordt dat gelijktijdige duale activering van de GLP-1-receptor en de GCG-receptor door BI 456906 de glycemische controle van het lichaam en gewichtsverlies zal verbeteren, evenals NASH en fibrose. De klinische fase I-gegevens geven aan dat BI 456906 doeltreffender is in vermindering van het lichaamsgewicht dan een GLP-1-agonist alleen, wat suggereert dat activering van de GCG-receptor bijdraagt aan de werkzaamheid van BI 456906. Het is echter niet bekend in welke mate BI 456906 de GLP-1-receptor activeert en in het bijzonder de GCG-receptor bij mensen. Het onderzoek werd ontwikkeld om de bezetting van BI 456906 op de GCG- en GLP-1-receptoren te onderzoeken, om zo het duale receptoragonisme te bewijzen en te vergelijken met de GLP-1-agonist semaglutide die op de markt beschikbaar is.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515417-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het hoofddoel van dit onderzoek is het onderzoeken van de glucagonreceptorbezetting van BI 456906 in de lever door middel van PET-beeldvorming met behulp van de radioactief gelabelde tracer [68Ga]Ga-DO3A-VS-Cys40-Tuna-2.
De secundaire doelstellingen is het onderzoeken van de GLP-1-receptorbezetting van BI 456906 in de alvleesklier door middel van PET-beeldvorming met behulp van de radioactief gelabelde tracer [68Ga]Ga-NODAGA-Exendin-4. De comparator voor zowel de GCG- als de GLP-1-receptorbezettingsarm zal de GLP-1-receptoragonist zijn, semaglutide.

Onderzoeksopzet

Deze studie is opgezet als een open-label, gerandomiseerde fase I klinische studie met parallelle groepen van BI 456906 versus semaglutide.
Het is de bedoeling om in totaal 30 proefpersonen in de proef op te nemen met een BMI van >=30 en <=40 kg/m2 en een lichaamsgewicht van >=70 kg en <=150 kg. De proefpersonen worden ingedeeld in 4 groepen.

Proefpersonen die gerandomiseerd zijn in Groep 1 en 3 zullen BI 456906 ontvangen, Groep 2 en 4 zullen semaglutide ontvangen.
De vier groepen zullen worden gecombineerd in twee tracer-armen, afhankelijk van welke PET-tracer ze zullen ontvangen. De eerste tracerarm bestaat uit groepen 1 en 2, die de GCG-tracer ([68Ga]Ga-DO3A-VS-Cys40-Tuna-2) en PET/CT-beeldvorming ontvangen voor analyse van de lever. De tweede tracerarm zal bestaan **uit de groepen 3 en 4, die de GLP-1-tracer (68Ga]Ga-NODAGA-Exendin-4) en PET/CT-beeldvorming zullen ontvangen voor analyse van de pancreas en de hersenen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie de onderzoeksopzet

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze klinische studie heeft geen (therapeutisch) voordeel voor proefpersonen. Er wordt echter verwacht dat vrijwilligers die deelnemen aan deze studie baat kunnen hebben bij hun gewichtsbeheersing. Hun deelname is echter van groot belang om het effect van de proefmedicatie op GCG- en GLP-1-receptoren te onderzoeken. Proefpersonen worden blootgesteld aan risico's van onderzoeksprocedures en risico's die verband houden met de blootstelling aan de proefmedicatie.

Proceduregerelateerde risico's
PET/CT-onderzoeken: In verband met de PET/CT-beeldvormingsonderzoeken krijgen de proefpersonen een lage dosis injectie van een van twee verschillende radioactieve tracers. Er is een verband tussen ioniserende straling en het risico op celbeschadiging en kanker. Blootstelling aan een stralingsdosis van 1 millisievert (mSv) resulteert in een kans van 1 op 17.000 om kanker te ontwikkelen. De totale stralingsdosis per proefpersoon in deze proef zal lager zijn dan 10 mSv. Dit komt ongeveer overeen met de stralingsdosis van natuurlijk voorkomende stralingsbronnen gedurende een periode van 3 tot 4 jaar voor een persoon die in een land woont waar de klinische proef zal worden uitgevoerd.
Eerdere studies bij rat, Cynomolgus-aap en mens hebben aangetoond dat zowel [68Ga]Ga-DO3A-VS-Cys40-Tuna-2 als [68Ga]Ga-NODAGA-Exendin-4 een veilig profiel vertonen met betrekking tot dosimetrie en bijwerkingen. , wanneer intraveneus toegediend in microdoses [R21-1576, R21-1575, R21-1574, R21-1573]. Het toxicologische profiel van niet-gelabeld DO3A-VS-Cys40-Tuna-2 is eerder onderzocht in een onderzoek met een enkele dosis bij ratten met intraveneuze bolustoediening van 2, 20 of 200 µg/kg bij ratten. Ga-DO3A-VS-Cys40-Tuna-2 werd goed verdragen, zonder nadelige bevindingen of bewijs van vertraagde aanvangstoxiciteit. Onder de condities van deze studie is de NOAEL 200 µg/kg.
Het toxicologische profiel van niet-gelabeld NODAGA-Exendin-4 is eerder onderzocht in een onderzoek met een enkele dosis bij ratten met een intraveneuze bolustoediening van maximaal 20 µg/kg bij ratten. NODAGA-Exendin-4

werd goed verdragen, er werden geen nadelige bevindingen of aanwijzingen voor vertraagde aanvangstoxiciteit opgemerkt. Onder de condities van deze studie is de NOAEL 20 µg/kg. Beide tracers zullen worden toegediend in zeer lage, subfarmacologische doses en vallen daarom onder de wetgeving van een microdoseringsbenadering volgens de 'Aanpak 1' zoals vastgelegd in de *Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen M3(R2) (2009)*. De tracers worden toegediend door i.v. injectie bij een streefdosis van <0,2 µg/kg voor [68Ga]Ga-DO3A-VS-Cys40-Tuna-2 en bij een streefdosis van <0,2 µg/kg voor [68Ga]Ga-NODAGA-Exendin-4. De absolute totale dosis van elke tracer zal <100 µg en <1/100ste van de NOAEL zijn. De beoogde activiteitsdosis is ongeveer 0,5 MBq/kg [68Ga]Ga-DO3A-VS-Cys40-Tuna-2 en maximaal 0,8 MBq/kg voor [68Ga]Ga-NODAGA-Exendin-4. Voor een persoon met een lichaamsgewicht van 100 kg zal de streefdosis daarom ongeveer 50 MBq zijn voor [68Ga] Ga-DO3A-VS-Cys40-Tuna-2 en 80 MBq voor [68Ga]Ga-NODAGA-Exendin-4 . Op basis van gepubliceerde dosimetriegegevens is de verwachte stralingsdosis van e*e*n injectie van 50 MBq [68Ga]Ga-DO3A-VS-Cys40-Tuna-2 1.05 mSv [R21-1576] en van e*e*n injectie van 80 MBq [68Ga]Ga-NODAGA -Exendine-4 1.28 mSv [R21-1574]. De maximaal te verwachten stralingsdosis van de laaggedoseerde CT-scan, gecentraliseerd over de bovenbuik en hersenen, is 2.0 mSv.

De proefpersonen in groep 1 en 2 ondergaan twee [68Ga]Ga-DO3A-VS-Cys40-Tuna-2 PET/CT-onderzoeken. De proefpersonen in groep 3 en 4 ondergaan twee [68Ga]Ga-NODAGA-Exendin-4 PET/CT-onderzoeken. De proefpersonen in groep 1 en 2 krijgen dus een totale dosis van 6,1 mSv (3.05 + 3.05) voor een persoon van 100kg; Proefpersonen in groep 3 en 4 krijgen een totale dosis van 6.56 mSV (3.28 +3.28) voor een persoon van 100kg.

MRI-onderzoek: Het MRI-onderzoek combineert een sterk magnetisch veld en radiofrequente golven. Er is geen bewijs gevonden voor risico's in uitgebreid onderzoek om te beoordelen of de magnetische velden en radiogolven die worden gebruikt tijdens een MRI-scan een risico vormen voor het menselijk lichaam. MRI wordt daarom beschouwd als een van de veiligste medische procedures die momenteel beschikbaar zijn. Het onderzoek kan ongemakkelijk zijn als de proefpersoon lijdt aan claustrofobie. Proefpersonen zullen worden gescreend op eventuele contra-indicaties voor MRI voordat ze worden opgenomen in het onderzoek. Naast factoren die een proefpersoon kunnen schaden, wordt ook rekening gehouden met factoren die beeldgegevens onmeetbaar kunnen maken, om te voorkomen dat een proefpersoon tevergeefs wordt blootgesteld aan straling uit andere delen van het protocol.

Bloed verzameling: Het gebruik van een veneuze verblijfskatheter of aderpunctie voor b.v. bloedafname kan resulteren in lichte blauwe plekken en, in zeldzame gevallen, in voorbijgaande ontsteking van de aderwand of zenuwbeschadiging, mogelijk resulterend in paresthesie, verminderde gevoeligheid en/of pijn voor onbepaalde tijd. Het totale volume bloed dat per proefpersoon tijdens het gehele onderzoek wordt afgenomen, zal het volume van een normale bloeddonatie

(500 ml) niet overschrijden. Er wordt geen gezondheidsgerelateerd risico voor gezonde proefpersonen verwacht bij het afnemen van dit bloedvolume.

Drugsgerelateerde risico's en veiligheidsmaatregelen: Er zijn geen belangrijke geïdentificeerde risico's gespecificeerd voor BI 456906, gebaseerd op het toxicologieprogramma of klinische onderzoeken die tot nu toe voor dit product zijn uitgevoerd. Er zijn 4 belangrijke potentiële risico's gebaseerd op andere GLP 1R-agonisten die momenteel zijn goedgekeurd (klasse-effect) en gegevens uit de voltooide Fase II-onderzoeken met BI 456906. De 4 belangrijke potentiële risico's omvatten MTC (C-celcarcinogeniteit), acute pancreatitis en pancreaskanker. en prerenaal acuut nierletsel als gevolg van uitdroging.
De risico's voor proefpersonen veroorzaakt door deelname aan het onderzoek, inclusief de proefprocedures en blootstelling aan het IMP, zijn redelijk laag en wegen niet op tegen de potentiële voordelen. Het is bekend dat de verwachte bijwerkingen tijdelijk, dosisafhankelijk, gemakkelijk te monitoren en beheersbaar zijn in klinische onderzoeken. Een overzicht van de onderzoeksgerelateerde risico*s wordt weergegeven in Tabel 1.4: 2.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043 AP
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043 AP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen worden alleen in het onderzoek opgenomen als ze aan de volgende criteria voldoen:
1. Gezonde mannelijke of vrouwelijke proefpersonen volgens de beoordeling van de onderzoeker, op basis van een volledige medische geschiedenis inclusief een lichamelijk onderzoek, vitale functies (BP, PR), 12-afleidingen ECG en klinische laboratoriumtests
2. Leeftijd van 18 tot en met 65 jaar
3. BMI van 230 en <=40 kg/m2 en lichaamsgewicht >=70 kg.
4. Ondertekende en gedateerde schriftelijke geïnformeerde toestemming voorafgaand aan toelating tot het onderzoek, in overeenstemming met GCP en lokale wetgeving
5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) 1 moeten bereid en in staat zijn om twee vormen van effectieve anticonceptie te gebruiken waarvan ten minste één vorm een **zeer effectieve anticonceptiemethode is volgens ICH M3 (R2) die resulteren in een laag faalpercentage van minder dan 1% per jaar bij consequent en correct gebruik. Een lijst met anticonceptiemethoden die aan deze criteria voldoen, vindt u in de onderwerpsinformatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen mogen niet deelnemen als een van de volgende algemene criteria van toepassing is:
1. Elke bevinding in het medisch onderzoek (inclusief BP, PR of ECG) die afwijkt van normaal en door de onderzoeker als klinisch relevant wordt beoordeeld
2. Rusthartslag >100 slagen per minuut (bpm) en/of systolische bloeddruk 2160 mmHg en/of diastolische bloeddruk 295 mmHg bij screening.
3. Elke laboratoriumwaarde buiten het referentiebereik die de onderzoeker als klinisch relevant beschouwt. Proefpersonen met de volgende afwijkende waarden komen niet in aanmerking voor de proefdeelname: · LDL >160 mg/dL (4,15 mmol/L) · totaal cholesterol >240 mg/dL (6,22 mmol/L) · triglyceride >200 mg/dL (2,26 mmol/L) · bloedglucose >126 mg/dl (7 mmol/L) nuchter en/of HbA1c >6,5%
4. Elk bewijs van een bijkomende ziekte die door de onderzoeker als klinisch relevant is beoordeeld. Proefpersonen met diabetes mellitus type 1 en type 2

komen niet in aanmerking voor de proef.
5. Gastro-intestinale, lever-, nier-, ademhalings-, cardiovasculaire, metabolische, immunologische of hormonale stoornissen beoordeeld als klinisch relevant door de onderzoeker
6. Ziekten van het centrale zenuwstelsel (inclusief maar niet beperkt tot elke vorm van toevallen of beroerte) en andere relevante neurologische of psychiatrische stoornissen
7. Geschiedenis van relevante orthostatische hypotensie, flauwvallen of black-outs
8. Persoonlijke of familiegeschiedenis van medullair schildkliercarcinoom of multipel endocriene neoplasiesyndroom type 2, manifeste hypo- of hyperthyreoi*die bij bezoek 1
9. Calcitonin >=100 pg/mL (29.26 pmol/L) tijdens screeningsbezoek
10. Elk sui*cidaal gedrag of een voorgeschiedenis van depressieve stoornis waarvoor intramurale behandeling of escalatie van zorg nodig was in de afgelopen 2 jaar vo*o*r randomisatie, elk sui*cidaal idee van type 4 of 5 in de C-SSRS in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan bezoek 1
11. Chronische of relevante acute infecties
12. Voorgeschiedenis van chronische of acute pancreatitis of verhoging van serumlipase/amylase >2x ULN
13. Voorgeschiedenis van relevante allergie of overgevoeligheid (inclusief allergie voor de onderzoeksmedicatie of zijn hulpstoffen)
14. Gebruik van geneesmiddelen op recept of vrij verkrijgbare medicijnen binnen 30 dagen na geplande toediening van onderzoeksmedicatie die de resultaten van de studie redelijkerwijs kn bei*nvloeden, inclusief geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT/QTcF-interval significant verlengen; een lijst van dergelijke medicijnen zal aan de sites worden verstrekt.
15. Inname van een onderzoeksgeneesmiddel in een ander klinisch onderzoek binnen 60 dagen na geplande toediening van het onderzoeksgeneesmiddel in het huidige onderzoek, of gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek waarin het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend
16. Roker (meer dan 10 sigaretten of 3 sigaren of 3 pijpen per dag) en niet kunnen stoppen met roken op bepaalde proefdagen
17. Aanhoudend chronisch alcohol- of drugsmisbruik, anders dan beschreven in tabel 5.2.3: 2, dat naar de mening van de onderzoeker de proefpersoon tot een onbetrouwbare proefpersoon maakt of de proef waarschijnlijk niet zal voltooien.
18. Bloeddonatie van meer dan 100 ml binnen 30 dagen na geplande toediening van proefmedicatie of voorgenomen bloeddonatie tijdens de proef
19. Intentie tot het verrichten van overmatige lichamelijke activiteiten binnen een week voorafgaand aan het toedienen van proefmedicatie of tijdens de proef
20. Onvermogen om te voldoen aan het dieetregime van de onderzoekslocatie
21. Een duidelijke basislijnverlenging van het QT/QTc-interval (zoals QTcF-intervallen langer dan 450 ms bij screening) of een andere abnormale of klinisch significante ECG-bevinding bij screening (bijv. type 2 tweedegraads AV-blok [Type Mobitz II] of derdegraads -graden AV-blok)
22. Geschiedenis van ventriculaire tachycardie, type 2 tweedegraads AV-blok (Type Mobitz II) of derdegraads AV-blok

23. Een voorgeschiedenis van bijkomende risicofactoren voor Torsade de Pointes (zoals hartfalen, hypokalie*mie, de ziekte van Lyme of familiegeschiedenis van het Long QT-syndroom)
24. Hartritmestoornissen (bijv. bradycardie met uitgangshartslag < 50 slagen per minuut, bij afwezigheid van hartslagverlagende medicatie), tachycardie of tachyaritmie (bijv. atriumfibrilleren, atriale flutter of ventriculaire tachycardie), door de onderzoeker beschouwd als indicatief voor relevante hartziekte of met afwijkingen die de interpretatie van veranderingen in ECG-intervallen bij bezoek 1 kunnen verstoren.
25. Een van de volgende aandoeningen of procedures in de laatste zes maanden voorafgaand aan Bezoek 1: myocardinfarct, instabiele angina pectoris (bijv. Canadian Cardiovascular Society [CCS]-gradatie van Angina pectoris graad III en IV), arterie-bypass (bijv. coronaire bypass-transplantaat halsslagaderbypass, perifere arteriebypass), percutane coronaire interventie (diagnostische angiogrammen zijn toegestaan), voorbijgaande ischemische aanval, cerebrovasculair accident (beroerte)
26. Geschiedenis van of momenteel gediagnosticeerd met congestief hartfalen, New York Health Association (NYHA) klasse III-IV bij screening
27. Behandeling met medicijnen waarvan bekend is dat ze hartblokkades of bradycardie veroorzaken, zoals be*ta- blokkers, verapamil en diltiazem, tenzij deze geneesmiddelen gei*ndiceerd zijn voor hypertensie behandeling
28. Proefpersoon wordt door de onderzoeker als ongeschikt beoordeeld voor opname, bijvoorbeeld omdat de proefpersoon niet in staat wordt geacht de onderzoeksvereisten te begrijpen en eraan te voldoen, of een aandoening heeft waardoor veilige deelname aan de studie niet mogelijk is
29. Voorgeschiedenis van een grote operatie inclusief operatie van lever en pancreas (behalve appendectomie) binnen 5 jaar voorafgaand aan de screening, of voorgeschiedenis van splenectomie
30. Bevestigde diagnose van maligniteit binnen 5 jaar voor screening, met uitzondering van basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid dat succesvol is behandeld. Onderzoekdeelnemers die momenteel worden geëvalueerd voor maligne ziekte komen momenteel niet in aanmerking voor deelname aan de studie.
31. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens de studie Daarnaast zijn de volgende studiespecifieke uitsluitingscriteria van toepassing:
32. Contra-indicatie voor beeldvorming met magnetische resonantie, inclusief maar niet beperkt tot: ernstige claustrofobie, uitgebreide tatoeages, implantaten in het binnenoor, pacemakers of andere gei*mplanteerde apparaten voor hartritmebeheersing, clips voor intracraniale aneurysma's die niet compatibel zijn met MRI, andere metalen, niet-MR-compatibele gei*mplanteerde apparaten (bijv. insulinepomp, heupgewrichtvervanging), een voorgeschiedenis van intra-orbitale metaalfragmenten die niet zijn verwijderd, en een gewicht of omvang dat de scannercapaciteiten overschrijdt
33. Eerder medisch PET-, SPECT-, abdominale of thoracale CT-onderzoek binnen 12 maanden
34. Heeft gewerkt als metaalbewerker of lasser

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	06-05-2024
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BI 456906
Generieke naam:	BI 456906
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Wegovy
Generieke naam:	semaglutide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	30-04-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	13-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	01-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	CTIS2024-515417-17-00
EudraCT	EUCTR2021-000363-76-NL
CCMO	NL82814.018.22