

Een open label uitbreidingsstudie om de veiligheid, de tolerantie, de biologische activiteit en de systemische blootstelling op lange termijn te evalueren van ATYR1940 bij volwassen patiënten met facioscapulohumerale musculaire dystrofie

Gepubliceerd: 22-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De doelstellingen van de studie zijn: • Het evalueren van de veiligheid, de tolerantie en de immunogeniciteit van langdurige behandeling met intraveneuze (IV) ATYR1940 bij volwassen patiënten met facioscapulohumerale musculaire dystrofie (FSHD) die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44009

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ATYR1940-C-005

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Facioscapulohumerale spierdystrofie, genetische myopathie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: aTyr Pharma, Inc.

Overige ondersteuning: aTyr Pharma;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATYR1940, Genetische myopathie, Musculaire dystrofieën, Uitbreidingsstudie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid en de tolerantie zal bij alle patiënten door het volgende geëvalueerd worden:

1. Wijziging ten opzichte van de baseline in lichamelijk onderzoek, met inbegrip van neurologisch onderzoek.
2. Incidentie van AE*s, met inbegrip van ernstige AE*s.
3. Wijziging ten opzichte van de baseline in resultaten van laboratoriumtesten over de veiligheid.
4. Wijziging ten opzichte van de baseline in de resultaten van elektrocardiogram (ECG).
5. Wijziging ten opzichte van de baseline in metingen van de vitale tekenen en longevaluaties (longfunctietesten en pulse oximetrie).
6. Anti-geneesmiddel antilichaam (ADA) titers en Jo-1 antilichaamconcentraties.
7. Exploratieve typering van een immuunrespons op ATYR1940.

Secundaire uitkomstmaten

Spiërkracht en -functie zullen door het volgende geëvalueerd worden:

- Spiërkracht op basis van kwantitatieve spiertesten (QMT).

- Spierkracht op basis van manuele spiertesten (MMT).
- Spierfunctie van de onderste ledematen op basis van de Vignos schaal.

De levenskwaliteit zal geëvalueerd worden op basis van de vragenlijst over de geïndividualiseerde neuromusculaire levenskwaliteit (INQoL) en de FSHD-specifieke Gezondheidsinventaris (FSHD-HI) vragenlijst. Bijkomende metingen van de levenskwaliteit (bvb. slaapstatus) zullen ook onderzocht worden.

De farmacodynamische effecten van ATYR1940 zullen door het volgende geëvalueerd worden:

- MRI-onderzoek van de spierziektebelasting op de skeletspieren van de onderste ledematen.
- Wijzigingen in FSHD-gerelateerde inflammatoire immuunstatus in perifeer bloed, bepaald door:
 - Circulerende immuuneiwitten, zoals cytokines.
 - Ex vivo vrijstelling van inflammatoire immuuneiwitten (met inbegrip van cytokines) uit mononucleaire cellen in perifeer bloed (PBMC*s).
 - Immunofenotypering (algemeen en FSHD-specifiek) van circulerende PBMC*s.

Systemische blootstelling zal bepaald worden door PK stalen. Als de gegevens het toelaten, zullen de PK parameters berekend worden uit de gegevens over de geneesmiddelconcentratie met behulp van WinNonlin.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

FSHD is een zeldzame, invaliderende genetische myopathie. Het primaire klinische fenotype van FSHD-patiënten is progressieve skeletspierzwakte die meestal start bij de spieren in het gezicht en de hals en voortgaat naar de schouders, de bovenarmen, de borstkas en de benen. Als de zwakte vordert, ontstaan musculoskeletale misvormingen (vb. Scapula alata, hyperlordose en kypho-scoliosis) en wordt de mobiliteit sterk beknót. Momenteel zijn er wereldwijd voor deze aandoeningen geen farmacologische interventies.

ATYR1940 is een eiwit, therapeutische kandidaat, die intraveneus wordt toegediend. Dit eiwit is identiek aan de aminozuren 2-506 van het humane histidyl-tRNA-synthetase (HARS). HARS is een fysiologisch relevant modificatieelement van de spiercelbiologie en niet-klinische gegevens van ATYR1940 suggereren dat het een therapeutische werking kan hebben bij patiënten met musculaire ontstekingsziekten, met inbegrip van FSHD, door zowel de immuun- als spiercelresponsen te moduleren.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van de studie zijn:

- Het evalueren van de veiligheid, de tolerantie en de immunogeniciteit van langdurige behandeling met intraveneuze (IV) ATYR1940 bij volwassen patiënten met facioscapulohumerale musculaire dystrofie (FSHD) die eerder hebben meegedaan aan het klinisch onderzoek ATYR1940-C-002.
- Het evalueren van de effecten van langdurige behandeling met ATYR1940 op klinisch relevante metingen van de spierkracht en -functie, met inbegrip van:
 - Kwantitatieve spiertesten (QMT); en
 - Manuele spiertesten (MMT), zoals bepaald door de Onderzoeker
- Het evalueren van de effecten van langdurige behandeling met ATYR1940 op de door de patiënten gemelde levenskwaliteit (QoL).
- Het evalueren van de effecten van langdurige behandeling met ATYR1940 op de belasting van de spierziekte, gebaseerd op magnetische resonantie beeldvorming (MRI) van de skeletspieren.
- Het onderzoeken van de biologische en farmacodynamische (PD) veranderingen in de inflammatoire immuunstatus in perifeer bloed.
- Het bepalen van langdurige systemische blootstelling aan ATYR1940 via farmacokinetische (PK) stalen.

Onderzoeksopzet

Studie ATYR1940-C-005 is een multinationale, multicenter, open label uitbreidingsstudie om de veiligheid op lange termijn, de effecten op de

spieren, de PD en de systemische blootstelling te evalueren van ATYR1940 bij volwassen patiënten met FSHD die eerder behandeld werden in het Protocol ATYR1940-C-002 (d.w.z. de hoofdstudie). Deze studie zal in dezelfde studiecentra uitgevoerd worden als deze waar de patiënten deelnamen aan de hoofdstudie.

Patiënten die deelnamen aan $\geq$ Cohort 2 in de hoofdstudie, de dubbelblinde behandelingsperiode in de hoofdstudie hebben voltooid, volgens de Onderzoeker een aanvaardbare tolerantie voor het studiegeneesmiddel hebben getoond; zijn volgens de Onderzoeker trouw aan het studiegeneesmiddel; en die niet voldoen aan een criterium om met het studiegeneesmiddel te stoppen, zijn geschikt voor deelname aan de huidige studie, eventueel afhankelijk van de toestemming van de Onderzoeker en de patiënt om de behandeling met het studiegeneesmiddel voort te zetten.

De patiënten kunnen onder dit protocol met ATYR1940 behandeld worden tot ATYR1940 is goedgekeurd of de ontwikkeling ervan is stopgezet, de studie door de sponsor is afgesloten of aan een criterium voor stopzetting van het studiegeneesmiddel is voldaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de huidige studie zullen alle patiënten een maal per week gedurende 90 minuten 3,0 mg/kg ATYR1940 via een IV infusie toegediend krijgen, tenzij door de onderzoeker in samenspraak met de medische monitor en sponsor wordt bepaald dat een patiënt een lager dosisniveau in het hoofdonderzoek moet krijgen en/of het infusievolume en de duur van toediening (bijv. infusie gedurende 30 minuten) moeten worden aangepast, zoals medisch is aangewezen. De toewijzing tot de behandeling in de hoofdstudie zal blind blijven.

Inschatting van belasting en risico

Te verwachten voordelen

De huidige studie vertegenwoordigt een langdurige uitbreidingsstudie van de hoofdstudie, ATYR1940-C-002, een tweede klinisch onderzoek van ATYR1940 bij patiënten met facioscapulohumerale musculaire dystrofie (FSHD). FSHD is een chronische aandoening die de skeletspieren ernstig verzwakt, de mobiliteit aanzienlijk vermindert en het dagelijks functioneren van patiënten ernstig verstoort.

Er zijn momenteel geen specifieke behandelingen beschikbaar, voor geen enkele vorm van FSHD-ziekte. De primaire behandeling bestaat uit ondersteunende behandeling, gericht op het verlichten van lichamelijke disfunctie, pijn en vermoeidheid. Gezien de slopende aard van de ziekte en het gebrek aan een specifieke behandeling blijft er een dringende medische nood aan een werkzame, veilige en ziekte-specifieke behandeling voor FSHD bestaan.

Hoewel er geen farmacologische behandeling voor spierziekte bij FSHD is, werden zowel de dystrofe veranderingen als het ontstekingsproces als rationele ziekte targets beschouwd. Recente gegevens bij FSHD suggereren dat het zich concentreren op de inflammatoire status van spieren bij de patiënten, a priori in een klinische studie, de kans om de impact van een immunomodulator te zien, zou kunnen verhogen.

ATYR 1940 is een recombinant eiwit dat 100 % identiteit heeft tot de eerste 506 aminozuren van humaan systolisch histidyl-tRNA synthetase en wordt ontwikkeld als een behandeling voor zeldzame spierziekten met een immuuncomponent, met inbegrip van genetische dystrofieën.

Niet-klinische studies bij dieren hebben getoond dat IV toegediende ATYR1940 de immuunstoornis effectief verzacht binnen het dosisbereik te bestuderen bij mensen. Niet-klinische studies op immuuncellen die geïsoleerd werden uit het bloed van gezonde personen, hebben rechtstreekse immunomodulerende effecten van ATYR1940 getoond. Samen genomen, niet-klinische gegevens over ATYR1940 suggereren dat het therapeutische effecten kan hebben bij patiënten met inflammatoire spierziekten, met inbegrip van FSHD, door zowel de immuun- als spiercelresponsen te moduleren.

De eerste klinische studie bij mensen op gezonde vrijwilligers toonde de veiligheid en de tolerantie van enkelvoudige stijgende doses van ATYR1940, en aanvullende meervoudige dosering bij patiënten ondersteunt de voorgestelde studie met meervoudige doses van ATYR1940 bij patiënten.

Maar zoals met elke klinische studie over een experimenteel middel, is het niet zeker of het studiegeneesmiddel de symptomen van de patiënten die aan de studie deelnemen, zal verbeteren of de ziektestatus zal verslechteren. De resultaten van deze studie zullen ten goede komen aan toekomstig onderzoek naar FSHD.

Mogelijke risico*s op basis van ervaring in klinische onderzoeken

Tot nu toe hebben meer dan 40 proefpersonen (24 gezonde proefpersonen en ongeveer 16 proefpersonen met FSHD) ten minste één dosis ATYR1940 via infusie variërend van 0,1 tot 3,0 mg/kg ontvangen. Over het geheel genomen werd ATYR1940 goed verdragen.

In een onderzoek dat werd uitgevoerd met gezonde vrijwilligers, ontvingen proefpersonen een enkele dosis ATYR1940 tot maximaal 3,0 mg/kg. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen waren duizeligheid en hoofdpijn bij 13% van de proefpersonen en opgezet buik (een opgeblazen gevoel), vermoeidheid, nasofaryngitis (verkoudheid) en keelpijn bij 8% van de proefpersonen.

In lopende onderzoeken werden patiënten met FSHD behandeld met ATYR1940 in wekelijkse doses van 0,3 en 1,0 mg/kg gedurende 4 weken en 3,0 mg/kg gedurende 12 weken via infusie. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen waren rugpijn bij

27% van de proefpersonen, gewrichtspijn, hoesten en hoofdpijn bij 20% van de proefpersonen en spierpijn, misselijkheid en presyncope (duizelig, licht in het hoofd zijn) bij 13% van de proefpersonen. Alle gebeurtenissen waren mild of matig in intensiteit en allen werden beoordeeld als niet ernstig behalve één gebeurtenis die hieronder wordt beschreven. Sommige patiënten vertoonden afwijkingen in hun bloed- en urineresultaten, maar deze werden allemaal beoordeeld als mild in intensiteit, niet klinisch belangrijk en zonder verband met ATYR1940.

Gegeneraliseerde infusiegerelateerde reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die gedurende 6 of meer weken wekelijks werden behandeld met 3,0 mg/kg ATYR1940 (via een 30 minuten durende infusie). Eén gegeneraliseerde infusiegerelateerde reactie werd beoordeeld als ernstig. In alle gevallen verdwenen de symptomen na het stoppen met de infusie en in sommige gevallen na behandeling met medicatie en IV-vloeistoffen. Bij alle patiënten die een infusiegerelateerde reactie kregen, werd de toediening van ATYR1940 permanent gestopt.

Tekenen en symptomen van de waargenomen gegeneraliseerde infusiegerelateerde reacties deden zich tijdens of na de infusie voor en bestonden uit: blozen (tijdelijke roodheid van de huid, soms in combinatie met een gevoel van warmte), zweten, jeuk, een tintelend gevoel op de lippen, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen, kortademigheid, koude rillingen, lage hartslag en/of lage bloeddruk en/of hoofdpijn. Deze patiënten hadden ook verhogingen in hun Jo-1-antilichaamconcentratie tijdens hun deelname aan de klinische onderzoeken, maar het verband tussen de Jo-1-antilichaamverhogingen en de gegeneraliseerde infusiegerelateerde reactie is op dit moment niet bekend.

Patiënten zullen worden gecontroleerd op deze en andere symptomen die kunnen wijzen op een gegeneraliseerde infusiegerelateerde reactie tijdens de infusie van onderzoeksgeneesmiddelen. Ten behoeve van de patiëntveiligheid zijn er regels voor stopzetting aan het onderzoek toegevoegd: patiënten worden van het onderzoeksgeneesmiddel gehaald en krijgen geen andere medicatie als er een infusiereactie optreedt of als hun Jo-1-antilichaamconcentratie boven de 1,5 E/l uitkomt.

Bij dieronderzoek kregen sommige dieren tweemaal per week ATYR1940 toegediend in doses die aanzienlijk hoger waren dan de doses die in dit onderzoek zullen worden gebruikt. Bij deze dieren werden antistoffen tegen het geneesmiddel gedetecteerd en enkele minuten na de intraveneuze toediening van ATYR1940 vertoonden ze symptomen zoals huidveranderingen, ademhalingsproblemen en een verminderde lichamelijke activiteit. De symptomen waren bij de meeste dieren van tijdelijke aard en er waren geen aanwijzingen van chronische long- of spierbeschadiging. Bij een klein aantal dieren die met de hoogste dosisniveaus werden behandeld, gingen deze symptomen op acute wijze gepaard met overlijden of ernstige ziekte waarvoor euthanasie noodzakelijk was.

Er is een klein risico dat een patiënt tijdens het onderzoek een zeer hoge

concentratie antistoffen tegen een geneesmiddel ontwikkelt dat de werking van eiwitten in het lichaam kan veranderen en/of een aandoening met de naam 'anti-synthetasesyndroom' kan veroorzaken. ATYR1940 kan het risico op het krijgen van deze aandoening vergroten.

De patiënten worden regelmatig op hun longfunctie en antistoffen tegen geneesmiddelen gecontroleerd. Ook worden ze, zoals hierboven is vermeld, uit het onderzoek gehaald als hun Jo-1-antilichaamconcentratie boven een drempel komt die veel lager ligt dan wat voor het anti-synthetasesyndroom als positief wordt gezien (7 E/l wordt gezien als twijfelachtig, ≥ 10 E/l als positief).

ATYR1940 werd nog niet getest om te zien of het de zwangerschap beïnvloedt. Daarom mogen patiënten niet zwanger worden of vader worden van een baby terwijl ze aan deze studie deelnemen. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven terwijl ze aan deze studie deelnemen. Mannen mogen geen sperma doneren terwijl ze aan deze studie deelnemen.

Mogelijke risico's en bijwerkingen die verband houden met de studieprocedures

- Verzamelen van bloedstaal: het kan pijnlijk zijn als bloed uit een ader wordt genomen. Sommige mensen worden duizelig of vallen flauw bij een bloedafname. De patiënt kan ook een infectie krijgen (zeldzaam) of een bloeding, roodheid of blauwe plekken hebben op de plaats van de huidprik.
- ECG: de kleverige patches die voor deze testen gebruikt worden, kunnen huidirritatie veroorzaken.
- Spirometrie: het is mogelijk dat de patiënt moet hoesten of zich kortademig voelt tijdens of na de test.
- MRI: Er zijn geen gekende schadelijke effecten geassocieerd met tijdelijke blootstelling aan een sterk magnetisch veld dat gebruikt wordt door MRI-scanners. Maar er zijn grote veiligheidsmaatregelen die in aanmerking moeten genomen worden alvorens een MRI-scan uit te voeren of te ondergaan (bijvoorbeeld: patiënten mogen geen metaal dragen en voorzorgsmaatregelen zijn nodig als ze kunstlichaamsdelen of een pacemaker hebben). De patiënt kan ook ongemak of angst voelen als hij in de MRI-scanner ligt.

Gelieve de bijsluiter voor de patiënt te raadplegen voor meer informatie over de risico's en bijwerkingen.

Patiënten worden gedurende de studie gemonitord voor de veiligheid, met inbegrip van respiratoire gebeurtenissen en immuunresponsen. Een Data Monitoring Board zal voortdurend alle veiligheidsgegevens controleren. Op alle sites zullen onvoorziene/ongewenste gebeurtenissen behandeld worden door het studiepersoneel dat ervaring heeft in het behandelen van patiënten met FSHD en in het leiden van gelijkaardige klinische studies.

Op basis van de gegevens die momenteel beschikbaar zijn en de geplande veiligheidscontroles en gezien de grote nood aan behandelingen voor FSHD, wordt

de globale baten/risicobalans voor deze studie aanvaardbaar geacht.

Contactpersonen

Publiek

aTyr Pharma, Inc.

3545 John Hopkins Court, Suite #250
San Diego, CA 92121
US

Wetenschappelijk

aTyr Pharma, Inc.

3545 John Hopkins Court, Suite #250
San Diego, CA 92121
US

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. Opgenomen in $\geq$ Cohort 2 en de dubbelblinde behandelingsperiode in de hoofdstudie voltooid.;2. Volgens de onderzoeker een aanvaardbare tolerantie voor het studiegeneesmiddel aangetoond hebben.;3. Volgens de onderzoeker heeft de patiënt een aanvaardbare therapietrouw aan het studiegeneesmiddel en de studieprocedures getoond in

de hoofdstudie en is hij/zij bereid en in staat om te voldoen aan alle procedures in de huidige studie.;4. Is volgens de onderzoeker en de Sponsor een geschikte kandidaat voor voortdurende behandeling met het studiegeneesmiddel.;5. Heeft een schriftelijke toestemming gegeven nadat de aard van de studie werd uitgelegd en voordat er studiegerelateerde procedures werden uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voldeed op om het even welk ogenblik in de hoofdstudie aan een criterium van stopzetting voor het studiegeneesmiddel, met inbegrip van, maar niet beperkt tot:;a. Jo-1-antilichaamconcentratie $\geq 1,5$ E/ml.;b. Klinisch bewijs van een gegeneraliseerde infusie-gerelateerde reactie (IRR).;c. Klinisch bewijs van $\geq 1,5$ E/ml volgens de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) van het National Cancer Institute (NCI) (versie 4.03).;d. Zwangerschap.;e. Progressie van de ziekte die volgens de onderzoeker verdere deelname aan deze studie uitsloot.;f. Terugtrekking van de toestemming.;g. Andere resultaten die volgens de onderzoeker en/of de Sponsor erop wijzen dat de toediening van het studiegeneesmiddel moet worden stopgezet.;2. Wordt verwacht dat de patiënt een behandeling met curcumine of systemische albuterol (intermitterend geïnhalede albuterol is toelaatbaar) nodig heeft tijdens deelname aan de studie; gebruik van een product dat vermoedelijk de spiergroei versterkt (vb. insuline-like groeifactor, groeihormoon) of activiteit (vb. co-enzym Q, co-enzym A, creatine, L-carnitine) op chronische basis; start van een behandeling met statine of significante aanpassing van het statineschema (stabiel, chronisch gebruik van statines is toegelaten).;3. Er is gepland om een vaccinatie te krijgen tijdens de deelname aan de studie.;4. Abnormale resultaten bij de baseline, medische aandoening(en) of laboratoriumresultaten die, volgens de Onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar kunnen brengen of de kans kunnen verlagen op bevredigende gegevens die nodig zijn om de doelstellingen van de studie te bereiken.;5. Bewijs van klinisch significante cardiovasculaire, long-, lever-, nier-, hematologische, metabole, dermatologische of gastro-intestinale ziekte of heeft een aandoening waarvoor onmiddellijk een heilkundige ingreep of een andere behandeling is vereist of waarvoor de deelname aan de studie niet veilig is.;6. Als de patiënt een vrouw is die zwanger kan worden (premenopauzaal en niet gesteriliseerd) en een positieve zwangerschapstest bij de screening heeft of geen contraceptie wil gebruiken vanaf de screening tot en met het follow-upbezoek na 1 maand. Aanvaardbare contraceptiemethoden bestaan uit abstinentie, barrièremethoden, hormonen of intra-uterien device (spiraal). ;7. Als de patiënt een man is en geen condoom plus zaaddodend middel wil gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap vanaf de screening tot en met het follow-upbezoek na 1 maand.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-08-2015

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: niet beschikbaar

Generieke naam: niet beschikbaar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2015-001912-36-NL
CCMO	NL53832.091.15