



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 199/2013 z dnia 23 września 2013
w sprawie oceny Exjade (deferazyroks) (EAN 5909990613021)
we wskazaniu leczenia doustnego nadmiaru żelaza w organizmie
u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem
spowodowanym transfuzjami krwi

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) w ramach programu lekowego, jako leku II rzutu we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi. Lek powinien być dostępny dla pacjentów bezpłatnie, w ramach już istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem

Uzasadnienie

Dowody naukowe średniej jakości pozwalają przypuszczać, że deferazyroks jest skuteczny w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych, przy czym jej skuteczność nie jest większa niż skuteczność kliniczna deferoksaminy. Za dodatkową korzyść dla pacjentów, wynikającą ze stosowania deferazyroksu, można uznać obserwowany próbach klinicznych wyższy komfort leczenia. Z drugiej strony wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na częstsze występowanie niektórych działań niepożądanych u pacjentów stosujących deferazyroks, względem pacjentów stosujących deferoksaminy. Ze względu na wysoki koszt leczenia i najwyżej umiarkowane dodatkowe korzyści kliniczne, deferazyroks powinien być stosowany wyłącznie jako lek II rzutu u chorych, u których leczenie deferoksaminy jest nieskuteczne lub źle tolerowane. Objęcie refundacją preparatów deferazyroksu może nastąpić tylko w drodze już istniejącej grupy limitowej (1112.0, Deferazyroks).

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabl., EAN:5909990613021;
- Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 28 tabl., EAN:5909990613045;



w ramach programu lekowego leczenia doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi.

Lek ma być [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego oraz [REDAKTOWANE]

Wnioskowana technologia była już wcześniej przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniu leczeniu doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie (ICD-10: E83.1) w populacji dzieci.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Exjade (deferazyroks), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 28 tabl., EAN:5909990613021.

Problem zdrowotny

Obciążenie żelazem należy do grupy schorzeń określanymi jako zespoły spichrzania żelaza, wśród których wyróżnia się wrodzoną, uwarunkowaną genetycznie hemochromatozę pierwotną oraz hemosyderozę, rozwijającą się jako wtórny do innych chorób, wrodzonych lub nabytych, zespół patologicznego gromadzenia żelaza. Hemosyderoza wtórna najczęściej towarzyszy niedokrwistościom wymagającym licznych transfuzji krwi. Do schorzeń, w przebiegu których często występuje obciążenie żelazem, związane z wykonywaniem transfuzji krwi, należą: niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistość aplastyczna, zespoły mielodysplastyczne, talasemia beta, zespół Blackfana-Diamonda, niedokrwistość Fanconiego oraz pierwotna mielofibroza, a także stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Exjade (grupa farmakoterapeutyczna: Lek chelatujący żelazo, kod ATC: V03AC03) zawiera substancję deferazyroks, będący czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza (III). Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy.

Alternatywne technologie medyczne

Według rekomendacji klinicznych w leczeniu stanów nadmiernego obciążenia żelazem związanego z transfuzjami krwi stosuje się leki chelatujące: deferoksaminę, deferazyroks oraz deferypron. Wybór konkretnego leku uzależniony jest od rodzaju schorzenia podstawowego oraz od linii leczenia, przy czym zalecenia różnią się pomiędzy poszczególnymi rekomendacjami. Najczęściej jako lek I rzutu wymieniana jest deferoksamina, deferazyroks w zależności od rekomendacji wymieniany jest jako lek I lub II rzutu, natomiast najrzadziej rekomendowanym lekiem jest niezarejestrowany w Polsce deferypron.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu (DSX) z inną technologią opcjonalną, [REDAKTOWANE], w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych.

W analizie weryfikacyjnej wykorzystano wyniki dla rocznego, lub zbliżonego do rocznego (48-54 tyg.), okresu obserwacji. Jedynie dla badań z populacją po przeszczepieniu tkanek czas obserwacji były krótsze (13-39 tyg.). Randomizowane badania kliniczne odnaleziono jedynie dla populacji pacjentów z anemią sierpowatą (SCA) oraz β -talasemią, odpowiednio badania [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE].

W badaniu [REDAKTOWANE] nie otrzymano wyników istotnych statystycznie dla ogółu populacji włączonej do badania w zakresie obniżania wartości LIC oraz stężenia ferrytyny w surowicy krwi u pacjentów z SCA. Wykazano natomiast istotną statystycznie przewagę DSX nad [REDAKTOWANE] w zakresie zadowolenia (RR=3,56 [2,00; 6,35]; NNT=2 [1; 2]), komfortu (RR=4,32 [2,19; 8,50]; NNT=2 [1; 2]) oraz chęci dalszego kontynuowania terapii (RR=8,01 [3,16; 20,34]; NNT= 1 [1; 2]) w grupie pacjentów wcześniej leczonych [REDAKTOWANE].

W badaniu [REDAKTOWANE] wykazano, że [REDAKTOWANE] jest istotnie statystycznie skuteczniejsza niż DSX (RR=0,80 [0,69; 0,92]; NNT= 7 [4; 18]) w redukowaniu wartości LIC u pacjentów z talasemią. Również w zakresie redukcji poziomu ferrytyny wykazano istotną statystycznie przewagę [REDAKTOWANE] nad DSX u pacjentów z początkową wartością LIC <14 mg Fe/g dw. W grupie pacjentów z wyjściową wartością LIC \geq 14 mg Fe/g dw (suchej masy) różnica średnich zmian stężenia ferrytyny nie była istotna statystycznie. Natomiast, istotna statystycznie przewaga DSX nad [REDAKTOWANE] została wykazana w zakresie oceny zadowolenia z leczenia (RR=2,20 [1,89; 2,57]; NNT=2 [1; 2]), komfortu leczenia (RR=8,17 [5,89; 11,34]; NNT=1(1;1)) oraz chęci kontynuowania terapii (RR=6,20 [4,62; 8,33]; NNT=1 [1; 1]). W badaniu [REDAKTOWANE] statystycznie istotną różnicę uzyskano jedynie w odniesieniu do spadku wartości LIC (<10%) w grupie pacjentów otrzymujących DSX w dawce 10 mg/kg/dzień, różnica ta była na

niekorzyść DSX – należy leczyć 3 pacjentów DSX zamiast DFO, aby nie wystąpił jeden dodatkowy efekt redukcji LIC (<10%).

Skuteczność DSX w leczeniu stanów nadmiaru żelaza w organizmie osób dorosłych w przebiegu innych schorzeń ujętych w programie lekowym była oceniana w jednoramiennych badaniach klinicznych.

Skuteczność DSX w populacji z anemią aplastyczną (AA) oceniana była w dwóch badaniach jednoramiennych (EPIC 2010, Porter 2007). W badaniu EPIC 2010 uzyskano istotną statystycznie redukcję stężenia ferrytyny w ogólnej populacji pacjentów z AA, niezależnie od przyjmowanej dawki DSX (SD=-964 [-15 704; 13 894]). Wyniki dla pacjentów przyjmujących DSX w dawce 20-30 mg/kg/dzień nie były istotne. W badaniu Porter 2007 przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów z zespołem Blackfana-Diamonda, będącego rodzajem AA, redukcję wartości LIC (stężenie żelaza w wątrobie) stwierdzono u 53,8% pacjentów stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień. Istotną statystycznie redukcję wartości LIC uzyskano u pacjentów z wyjściową wartością LIC ≥ 7 mg Fe/g dw (średnia(SD) = -3,7 (7,7), $p=0,036$).

Skuteczność kliniczna DSX w populacji pacjentów z zespołami mielodysplastycznym (MSD) była oceniana w 9 badaniach jednoramiennych (Nolte 2013, Breccia 2012, List 2012, EPIC 2010, Ghoti 2010, Greenberg 2010, Metzgeroth 2009, Wimzal 2009, Porter 2007). W większości badań oceniana była zmiana stężenia ferrytyny względem wartości wyjściowej, a w 5 badaniach uzyskano wyniki istotne statystycznie (Nolte 2012, Breccia 2012, List 2012, Extend 2010, EPIC 2010). Zmiany stężenia ferrytyny wahały się od -253 $\mu\text{g/l}$ [-7125; 14 145] w badaniu EPIC 2010 do -1478 $\mu\text{g/l}$. W badaniu List 2012 zmianę stężenia ferrytyny przedstawiono jako wartość procentową, która wyniosła -23,2%. Istotną statystycznie redukcję wartości LIC uzyskano w dwóch badaniach (Nolte 2013, Porter 2007). W badaniu Nolte 2013 mediana redukcji wartości LIC względem wartości wyjściowej wyniosła -6,4(9,60) mg/g dw, natomiast w badaniu Porter 2007 mediana redukcji wartości LIC względem wartości wyjściowej wyniosła -9,9 (5,5) mg/g dw u pacjentów z wyjściowym LIC ≥ 7 mg/g dw, stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień.

Skuteczność kliniczna DSX w populacji pacjentów z innymi niedokrwistościami oceniana była w dwóch badaniach jednoramiennych (EPIC 2010, Porter 2007). W badaniu EPIC 2010 uzyskano istotną statystycznie redukcję stężenia ferrytyny w surowicy, gdzie zmiana wartości średniej wyniosła -832,0 (-4522; 7064) $\mu\text{g/l}$ względem średniej wartości wyjściowej. W badaniu Porter 2007 uzyskano istotny statystycznie wynik dla redukcji wartości LIC u pacjentów z wyjściową wartością LIC ≥ 7 mg/g dw, stosujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień, średnia redukcja wyniosła -3,8 (7,1) mg/g dw względem średniej wartości wyjściowej.

Skuteczność DSX w leczeniu pacjentów z niedokrwistościami zależnymi od transfuzji krwi ogółem była oceniana w 3 jednoramiennych badaniach (EPIC 2010, Porter 2007, NCT00235391). Populacja włączona do powyższych badań nie obejmowała pacjentów po przeszczepie tkanek. W badaniu EPIC 2010 uzyskano istotny statystycznie wynik w zakresie redukcji stężenia ferrytyny w surowicy, średnia zmiana mierzona względem średniej wartości wyjściowej wyniosła -264 (-15 704; 14 145) $\mu\text{g/l}$. W badaniu Porter 2007 uzyskano istotne statystycznie wyniki dla oceny zmiany wartości LIC u pacjentów z wyjściowym LIC ≥ 7 mg/g dw przyjmujących DSX w dawce 20 lub 30 mg/kg/dzień, średnia redukcja wartości LIC wyniosła -6,0 (7,8) mg/g dw.

Skuteczność DSX w populacji pacjentów po przeszczepie tkanek została oceniona w 3 jednoramiennych badaniach klinicznych (Sivgin 2012, Busca 2010, Majhail 2010), przy czym populację w badaniach stanowili pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Istotny statystycznie wynik w zakresie redukcji stężenia ferrytyny uzyskano w populacji pacjentów z badania Sivgin 2012, u której nie był równocześnie wykonywany zabieg flebotomii, średnia redukcja względem wartości wyjściowej wyniosła -1503 $\mu\text{g/l}$. Wyniki pozostałych dwóch badań nie są istotne statystycznie, a populację pacjentów włączane do tych badań są na tyle niewielkie że nie można na ich podstawie wyciągać wiarygodnych wniosków.

Uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych wyniki pozwalają przypuszczać, że DSX jest skuteczna w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych, przy czym jej skuteczność nie jest większa niż skuteczność kliniczna [redacted]. Za dodatkową korzyść dla pacjentów, wynikającą ze stosowania DSX, można uznać wyższy komfort oraz satysfakcję z leczenia względem pacjentów stosujących [redacted]. Pacjenci leczeni DSX również istotnie statystycznie częściej deklarowali chęć kontynuowania terapii niż pacjenci przyjmujący [redacted], co może przełożyć się na zwiększony compliance lub adherence. Również wyniki jednoramiennych badań klinicznych wskazują na skuteczność DSX w zakresie redukcji stężenia żelaza w wątrobie oraz stężenia ferrytyny w surowicy.

Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczną DSX oceniano w 3 badaniach jednoramiennych, w populacji pacjentów z MSD (Extend 2011, Exjange 2011) oraz pacjentów z SCA (Cancado 2012). Badania Extend 2011 oraz Exjange 2011 można uznać za ocenę skuteczności praktycznej DSX z uwagi na ich nieinterwencyjny charakter oraz prowadzenie obserwacji w warunkach codziennej praktyki lekarskiej. Wyniki istotne statystycznie uzyskano dla badania Extend 2011, gdzie średnia redukcja wartości stężenia ferrytyny, w populacji wcześniej leczonej chelatami,

wniosła -622 µg/l. Badanie Cancado 2012 jest badaniem IV fazy, a uzyskane wyniki istotne statystycznie dotyczą średniej zmiany wartości LIC po 52 i 104 tygodniach obserwacji, odpowiednio -3,5 mg Fe/g i -4,7 mg Fe/g, oraz średniej zmiany stężenia ferrytyny po 104 tygodniach obserwacji wynoszącej -358,2 µg/l.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem produktu leczniczego Exjade należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, występujące u 26% pacjentów, oraz wysypka, która występuje u 7% pacjentów. Reakcje te zależą od dawki i z reguły mają charakter od łagodnych do umiarkowanych, w większości przypadków ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na częstsze występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, reakcji alergicznych, wysypki skórnej oraz podwyższonego stężenia kreatyniny u pacjentów stosujących DSX względem pacjentów stosujących [redacted]. Również wyniki jednoramiennego badania klinicznego EPIC 2010, obejmującego największą populację pacjentów (N=1744) spośród zidentyfikowanych badań jednoramiennych, wskazują na częste występowanie biegunek (14,4%), wysypki skórnej (10,0%), nudności (7,7%), bólów brzucha (5,6%), bólów w nadbrzuszu (3,9%), wymiotów (3,8%) oraz podwyższonych stężeń kreatyniny w osoczu o więcej niż 33% względem wartości wyjściowej (10,0%). Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania deferazyroksu na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Exjade (deferazyroks) w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku transfuzji krwi u dorosłych.

Dla porównania DSX z technologią opcjonalną przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy oraz z perspektywy społecznej.

Przyjmując perspektywę wspólną - płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, koszt terapii DSX w horyzoncie analizy wyniesie ok. [redacted] natomiast z perspektywy płatnika publicznego oraz społecznej odpowiednio [redacted] oraz [redacted].

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania DSX 250 mg [redacted] [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, [redacted] z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz [redacted] z perspektywy społecznej. Różnice dla oszacowań ICUR dla dawki DFX 500 mg w porównaniu do DFX 250 mg wyniosły ok. [redacted]

Przy wnioskowanej przez podmiot cenie zbytu netto, koszt terapii DSX [redacted] [redacted] wynosi z perspektywy płatnika publicznego, dla prezentacji Exjade 250 i 500 mg odpowiednio [redacted] oraz [redacted]; natomiast z perspektywy społecznej, dla [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano wydatki płatnika publicznego oraz płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ oraz NFZ+pacjent) związane z decyzją o objęciu refundacją deferazyroksu (Exjade®) w ramach programu lekowego, w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W BIA wnioskodawcy rozważono dwie opcje. [redacted]

[REDAKCYJNE]

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym będzie się wiązało [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE] w porównaniu do sytuacji obecnej [REDAKCYJNE]. Analogicznie, dla schematów minimalnego i [REDAKCYJNE] oraz [REDAKCYJNE] i [REDAKCYJNE] w II roku. Z perspektywy NFZ+pacjent w wariantach prawdopodobnym wyniki są takie same

Rozpoczęcie refundacji preparatów Exjade w leczeniu chorych na przewlekłe obciążenie żelazem, w [REDAKCYJNE], spowodowałoby z perspektywy płatnika publicznego wzrost kosztów leczenia w wariantach prawdopodobnym w I roku finansowania o wartość: [REDAKCYJNE]. W roku II koszty w [REDAKCYJNE].

Z perspektywy NFZ+pacjent nastąpi wzrost kosztów leczenia w wariantach prawdopodobnym w I roku finansowania o wartość: [REDAKCYJNE]. W roku II koszty w [REDAKCYJNE]. Dla scenariusza minimalnego i maksymalnego koszty wyniosą odpowiednio od [REDAKCYJNE] do [REDAKCYJNE] w I roku refundacji [REDAKCYJNE] do [REDAKCYJNE] w II roku z perspektywy płatnika publicznego. Dla perspektywy NFZ+pacjent będzie to [REDAKCYJNE] i [REDAKCYJNE] w I roku oraz [REDAKCYJNE] mln i [REDAKCYJNE] w II roku.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które miałyby pozwolić [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

Porównano dwa scenariusze. W scenariuszu [REDAKCYJNE]

W wyniku refundacji leku Exjade oraz [REDAKCYJNE] [REDAKCYJNE] zaproponowanej w niniejszej analizie racjonalizacyjnej płatnik publiczny zaoszczędzi w wariantach prawdopodobnym (minimalnym, maksymalnym) o ok. [REDAKCYJNE] w pierwszym roku refundacji deferyroksu oraz [REDAKCYJNE] w drugim roku refundacji deferyroksu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

CATDH (Kanada) rekomenduje finansowanie deferyroksu pacjentom wymagającym leczenia chelatującego, u których występują przeciwwskazania do leczenia deferyroksaminą. Deferyroks ma udowodnioną skuteczność w redukowaniu nadmiaru żelaza, jednakże jego przewaga nad deferyroksaminą nie została udowodniona. SMC (Szkocja) rekomenduje finansowanie deferyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem związanego z

rzadkimi (nabytymi bądź wrodzonymi) niedokrwistościami wymagającymi transfuzji krwi. W populacji tej wykazano, że deferazyroks jest efektywniejszy kosztowo od deferoksaminy. HAS rekomenduje włączenie deferazyroksu na listę leków refundowanych z uwagi na korzystny stosunek efektywności do bezpieczeństwa. Również PBAC wydał pozytywną rekomendację dla finansowania deferazyroksu u osób z zaburzeniami erytropoezy.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-5/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Exjade (deferazyroks) 250 mg, 28 tabl., EAN 5909990613021, 500 mg, 28 tabl., EAN 5909990613045 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, wrzesień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Poland Sp.z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa).