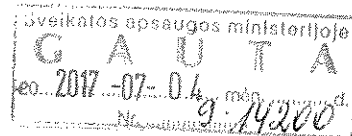


*J. Bernatavičius*  
*J. Bernatavičius*



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
 PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
 SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
 Ligu, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
 priemonių kompensavimo komisijai

2017-07-04 Nr. (1.10) RA-4495  
 I 2017-02-23 Nr. (1.2.10.3-  
 25)10-1711

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
 TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

**IBRANCE** (*palbociklibas*), 75 mg, 100 mg, 125 mg kietosios kapsulės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

IBRANCE skirtas lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam krūties vėžiui gydyti, kuriame yra hormonų receptorių (HR), o žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių (HER2) rodmuo neigiamas, vaisto skiriant:

- kartu su aromatazės inhibitoriumi;
- kartu su fulvestrantu moterims, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija.

Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, endokrininę terapiją reikia derinti su luteinizuojančio hormono išsiskyrimą stimuliuojančio hormono (LHAH) agonistu.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Krūties vėžys (kodas C50).

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,  
 tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt  
 Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Atkurtai  
 Lietuvai

## 2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE33

### Veikimo mechanizmas

Palbociklibas – tai ypač selektyvus grįžtamojo poveikio nuo ciklino priklausomų 4 ir 6 tipų kinazių (angl. *Cyclin-Dependent Kinases*, CDK) inhibitorius. Ciklinas D1 ir CDK4 bei CDK6 veikia įvairius antrinius signalų perdavimo procesus, skatinančius ląstelių vešėjimą.

Dėl CDK4 ir CDK6 slopinimo palbociklibas sumažina ląstelių vešėjimą blokuodamas perėjimą iš ląstelės ciklo fazės G1 į fazę S.

### Dozavimas

Rekomenduojamoji dozė yra 125 mg palbociklibo vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 21 parą iš eilės ir paskui darant 7 parų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 paros. Gydymas tęsiamas, kol stebima jo klinikinė nauda pacientui arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Kartu su palbociklibu skiriamas letrozolis rekomenduojamoji dozė yra 2,5 mg, vaisto vartojant per burną vieną kartą per parą visą 28 parų ciklą. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, palbociklibo derinyje su letrozoliu reikia visada skirti ir LHAH agonistų. Kartu su palbociklibu skiriamas fulvestrantas rekomenduojamoji dozė yra 500 mg, vaisto leidžiant į raumenis 1-ąją, 15-ąją ir 29-ąją paromis, o paskui – vieną kartą per mėnesį. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, prieš pradėdant gydymą palbociklibo deriniu su fulvestrantu ir šio gydymo metu, vadovaujantis vietos klinicine praktika reikia skirti LHAH agonistų. Pacientės reikia paskatinti dozę vartoti maždaug tuo pačiu paros metu. Jeigu pacientė išvemė arba praleidžia dozę, tą parą papildomos dozės vartoti negalima. Tolesnę skirtą dozę reikia vartoti įprastu paros laiku.

## 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą).	2 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 □

## 2.3.

Palbociklibas yra nauja veiklioji medžiaga (ATC kodas – L01XE33), su nauju veikimo mechanizmu, krūties vėžiui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- **PALOMA-2 (2016).** Richard SF at all. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 November 17; 375;20.
- **PALOMA-3 (2016).** Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):425-39.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**	
<b>PALOMA-2 (2016)</b>	1	0		1		1	4
<b>PALOMA-3 (2016).</b>	1	0		1		1	4

\* - 1, jei aprašyta; 0, jei neaprašyta  
 \*\* - 0, jei aprašyta; 1, jei neaprašyta

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Terapinei naudai nustatyti buvo pateikti dviejų daugiacentrių, randomizuotų, dvigubai aklų su placebo kontrole tyrimų duomenys.

#### **PALOMA-2**

3 fazės, daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, su placebo kontrole tyrimas, kuriame dalyvavo 666 pacientės nuo 18 metų ir vyresnės, ir joms diagnozuota krūties karcinoma (vietiškai išplitusi arba metastazavusi, kuri nėra tinkama rezekuoti arba gydyti radioterapijos būdu, siekiant išgyjimo), kurią kliniškai gydyti chemoterapijos metodais nėra indikuotina bei histologiškai arba citologiškai patvirtintas ER+/HER2-. Stratifikacija buvo atlikta pagal ligos vietą (visceralinė vs nevisceralinė), laikotarpį be ligos (LBL), prieš tai taikytos (neo)adjunatinės terapijos efektyvumą (metastazės „de novo“ pasireiškė per 12 mėn. baigus gydymą vs metastazės „de novo“ pasireiškė praėjus 12 mėnesių po gydymo), prieš tai taikytą (neo)adjunatinę terapiją (prieš tai taikyta hormonų terapija vs prieš tai netaikyta hormonų terapija). Pacientės buvo randomizuotos santykiu 2:1 į grupes, iš kurių tiriamajai grupei buvo skirta 125 mg palbociklibo vieną kartą per parą 21 dieną iš eilės ir paskui darant 7 dienų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 dienos, ir 2,5 mg geriamojo letrozolio vieną kartą per parą visą 28 dienų ciklą. Kontrolinės grupės pacientėms buvo skirta placebo vieną kartą per parą 21 dieną iš eilės ir paskui darant 7 dienų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 dienos, ir 2,5 mg geriamojo letrozolio vieną kartą per parą visą 28 dienų ciklą. Pacientės gavo paskirtą gydymą iki ligos objektyvaus progresavimo, simptomų pablogėjimo, nepriimtino toksiškumo, mirties ar sutikimo atšaukimo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana buvo **24,8 mėnesio** (PI 95% nuo 22,1 iki NA) palbociklibo-letrozolio grupėje ir **14,5 mėnesio** (PI 95% nuo 12,9 iki 17,1) placebo-letrozolio grupėje, (RS 0.576, PI 95% - 0,463-0,718, stratifikuota vienuose p-vertė <0,000001).

Antrinės vertinamosios baigtys: objektyvus atsakas, pilnas biologinis atsakas, atsako trukmė, bendrasis išgyvenamumas.

Vertinant objektyvaus atsako dažnį (OAD) ketinimo-gydyti populiacijoje (ITT), tyrimo grupėse statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta: palbociklibo-letrozolio grupėje – 42,1%, 95% PI nuo 37,5 iki 46,9, lyginant su placebo-letrozolio grupėje – 34,7 %, 95% PI nuo 28,4 iki 41,3, atitinkantis rizikos santykį (RS) – 1,40 (95% PI nuo 0,98 iki 2,01). Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas vertinant tyrimo populiaciją, kurios liga buvo išmatuojama naudojant RECIST 1.1 versiją – 55,3% (95% PI nuo 49,9 iki 60,7) vs 44,4% (95% PI nuo 36,9 iki 52,2), atitinkantis RS – 1,55 (95% PI nuo 1,05 iki 2,28). Abiem atvejais (analizuojant ketinimo-gydyti populiaciją ir populiaciją, kurios liga buvo išmatuojama naudojant RECIST 1.1 versiją), šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas, kai “aklai” vertino nepriklausomas centrinis komitetas.

Atsako klinikinė nauda (AKN) ketinimo-gydyti populiacijoje buvo: palbociklibu-letrozoliu gydomų grupėje – 84,9% [95% PI nuo 81,2 iki 88,1] vs 70,3% [95% PI nuo 63,8 iki 76,2), atitinkantis RS – 2,39 (95% PI nuo 1,58 iki 3,59), ir beveik tokia pati išmatuojamos-ligos populiacijoje – 84,3% [95% PI nuo 80,0 iki 88,0] vs 70,8% [95% PI nuo 63,3 iki 77,5), atitinkantis RS – 2,23 (95% PI nuo 1,39 iki 3,56;  $p < 0,001$ ).

Tarp pacienčių pasiekusių klinikinio atsako naudą, išlaikančių ją stabilią ne mažiau 24 savaitių palbociklibo-letrozolio grupėje buvo 42,8%, placebo-letrozolio grupėje – 35,6 %.

Bendras išgyvenamumas (BI), duomenų fiksavimo momentu (2015 05 01) negalėjo būti nustatytas, nes iš 666 tyrimo dalyvių mirė 133, o tai atitinka tik 29 % iš 390 bendrojo išgyvenamumo analizei būtinų ir numatytų mirties atvejų. Tyrimo dalyvių stebėjimo mediana buvo 23 mėnesiai (95% PI nuo 22,6 iki 23,4) palbociklibo-letrozolio grupėje ir 22,3 mėnesiai (95% PI nuo 21,9 iki 22,9) placebo-letrozolio grupėje. Pacientės buvo toliau stebimos.

### **PALOMA-3**

3 fazės, daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, su placebo kontrole tyrimas, kuriame dalyvavo 521 moteris vyresnė nei 18 metų amžiaus, serganti vietiškai išplitusia arba metastazavusia krūties karcinoma, kuri nėra tinkama gydyti jokiū būdu, siekiant išgyjimo. Histologiškai arba citologiškai patvirtintas ER+/HER2, menopauzė; liga progresavo per 12 mėnesių, taikant endokrininę adjuvantinę terapiją, arba per 1 mėnesį, taikant endokrininę terapiją pažengusiai/metastazavusiai ligai; moterys gydomos luteinizuojantį hormoną išskiriančio hormono (LHH) agonistu mažiausiai 28 dienas (jeigu yra menopauzė) ir sutinka gydytis goserelinu (Zoladex®) po randomizacijos.

Randomizacija buvo stratifikuota pagal visceralinių (kepenų, plaučių, smegenų, pleuros, peritoniumo) metastazių buvimą, menopauzės statusą, jautrumą endokrininei terapijai.

Pacientės buvo randomizuotos santykiu 2:1 į dvi grupes. Tiriamojoje grupėje pacientėms buvo skirta 125 mg palbociklibo vieną kartą per parą 21 dieną iš eilės ir paskui darant 7 dienų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 paros, ir 500 mg fulvestranto į raumenis pirmą ir 15 pirmojo ciklo dieną, ir pirmą kiekvieno kito 28 parų ciklo dieną. Kontrolinės grupės pacientės gavo placebo vieną kartą per parą 21 dieną iš eilės ir paskui darant 7 dienų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 dienos, ir 500 mg fulvestranto į raumenis pirmą ir 15 pirmojo ciklo dieną, ir pirmą kiekvieno kito 28 dienų ciklo dieną.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana buvo 9,5 mėnesio (PI 95% - nuo 9,2 iki 11,0) palbociklibo-fulvestranto grupėje, ir 4,6 mėnesio (PI 95% nuo 3,5 iki 5,6) placebo-letrozolio grupėje. (RS- 0,46 PI 95% 0,36-0,59, dvipusė  $p$ -vertė  $< 0,0001$ ).

Antrinės vertinamosios baigtys: objektyvaus atsako dažnis (OAD), klinikinė nauda (AKN), atsako trukmė, bendrasis išgyvenamumas.

Palbociklibo-fulvestranto grupėje OAD buvo 19,0% (95% PI nuo 15,0 iki 23,6), o placebo-fulvestranto grupėje OAD buvo 9,0 %, (95% PI nuo 4,9 iki 13,8),  $p=0,0019$ , atitinkantis RS – 2,47 (95% PI – nuo 1,36 iki 4,91). Šis skirtumas buvo taip pat statistiškai reikšmingas ( $p=0,0012$ ) vertinant tyrimo populiaciją, kurios liga buvo išmatuojama naudojant RECIST 1.1 versiją – 25,0 % (95% PI

nuo 19,6 iki 30,2) vs 11,0 % (95% PI nuo 6,2 iki 17,3), atitinkantis RS – 2,69 (95% PI nuo 1,43 iki 5,26).

Klinikinė nauda ketinimo-gydytis populiacijoje palbociklibo-fulvestranto grupėje buvo 67,0 % (95% PI nuo 61,3 iki 71,5) vs 40 % (95% PI nuo 32,3 iki 47,3), atitinkantis RS – 3,05 (95% PI nuo 2,07 iki 4,61;  $p < 0,0001$ ). AKN populiacijoje, kurios liga buvo išmatuojama, buvo taip pat statistiškai reikšmingai ( $p < 0,0001$ ) didesnė palbociklibo-fulvestranto grupėje (64,0 % [95% PI nuo 57,7 iki 69,9] vs 36,0 % [95% PI nuo 28,2 iki 44,8], RS 3,10 [95% PI nuo 1,99 iki 4,92];  $p < 0,0001$ ).

Atsako trukmės mediana buvo 112 dienų (IQR 58–160) palbociklibo-fulvestranto grupėje, ir 57 dienos placebo-fulvestranto grupėje. Šių duomenų fiksavimo metu, tik 57 mirties įvykiai iš 197, būtinų nustatyti bendrąjį išgyvenamumą.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

**PALOMA-2** tyrime palbociklibo-letrozolio grupėje dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo neutropenija, leukopenija, nuovargis, pykinimas, artralgija ir alopecija. Išskyrus neutropeniją ir leukopeniją, 57 % kitų nepageidaujamų reiškinų buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio, o 39,2 % - 3 ir 4 sunkumo laipsnio. Nepageidaujami hematologiniai reiškiniai apėmė neutropeniją (79,5% visų palbociklibu-letrozoliu gydytų vs. 6,3% visų gydytų placebo-letrozoliu), leukopeniją (39,0% vs. 2,3%), anemiją (24,1% vs. 9,0%), ir trombocitopeniją (15,5% vs. 1,4%). 3 ir 4 laipsnio nepageidaujami hematologiniai reiškiniai buvo neutropenija (66,4% gydytų palbociklibu-letrozoliu vs. 1,4 % gydytų placebo-letrozoliu), leukopenija (24,8% vs. 0%), anemija (5,4% vs. 1,8%), ir trombocitopenija (1,6% vs. 0%). 3 ir 4 laipsnio febrilinė neutropenija pasitaikė 8 palbociklibu-letrozoliu gydytoms pacientėms, ir nė vienai lyginamojo gydymo grupėje. Dažniausi ne hematologiniai nepageidaujami reiškiniai buvo šie: nuovargis (37,4% gydytų palbociklibu-letrozoliu vs. 27,5 % gydytų placebo-letrozoliu), pykinimas (35,1% vs. 26,1%), ir artralgija (33,3% vs. 33,8%). Febrilinė neutropenija (kaip sunki nepageidaujama reakcija) pasitaikė 7 (1,6%) visų gydytų palbociklibu-letrozoliu. Jokio sunkių nepageidaujamų reiškinų nepasitaikė dažniau negu 1% gydytų placebo-letrozoliu. Plaučių embolija buvo dažnesnė placebo-letrozolio grupėje (1,4% vs 0,9%). Gydymo laikotarpiu buvo fiksuoti 10 mirties atvejų palbociklibo-letrozolio grupėje (2,3%), ir 4 placebo-letrozolio grupėje (1,8%). Viena mirtis placebo-letrozolio grupėje buvo laikyta susijusi su gydymu.

**PALOMA-3** tyrime visų sunkumo laipsnių neutropenija buvo daug dažnesnė palbociklibą vartojusių grupėje – neutropenija (visų laipsnių) (81,0% gydytų palbociklibu-fulvestrantu vs. 3,0% gydytų placebo-fulvestrantu), neutropenija (3-4 laipsnio) (65,0% vs. 1,0%). Febrilinė neutropenija stebėta 3 pacientėms palbociklibo-fulvestranto grupėje ir vienai pacientei placebo-fulvestranto grupėje. Visų sunkumo laipsnių leukopenija ir 3-4 laipsnio leukopenija taip pat buvo dažnesnė palbociklibo grupėje (atitinkamai 50,0% vs. 4,0% ir 28,0% vs. 2,0%).

Apibendrinant dažniausios ( $\geq 20$  %) įvairių laipsnių nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), apie kurias pranešta pacientams vartojant palbociklibo atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose, buvo neutropenija, infekcijos, leukopenija, nuovargis, pykinimas, stomatitas, anemija, alopecija ir viduriavimas. Dažniausios ( $\geq 2$  %)  $\geq 3$  laipsnio nepageidaujamos reakcijos į palbociklibą buvo neutropenija, leukopenija, anemija, nuovargis ir infekcijos. Atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus mažinti arba keisti dozę dėl bet kurios nepageidaujamos reakcijos į vaistą reikėjo 34,4 % IBRANCE vartojusių pacientų, neatsižvelgiant į vaistų derinį.

Visiškai nutraukti vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos į vaistą atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus reikėjo 4,1 % IBRANCE vartojusių pacientų, neatsižvelgiant į vaistų derinį.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui	7 ■ (-1) <sup>1</sup> (-1) <sup>2</sup>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

1 – vaistas sukelia daugiau sunkių nepageidaujamų reakcijų, kurios reikalauja specialaus gydymo.

2 – Vaisto efektyvumas paretas netiesiogine vertinamąja baigtimi, t.y. vertinant išgyvenamumą be ligos progresijos, o ne bendrą išgyvenamumą.

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 9 (4+7-1-1).

Palbociklibas yra nauja veiklioji medžiaga, su nauju veikimo mechanizmu, krūties vėžiui gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Klinikinio tyrimo duomenimis palbociklibas derinyje su aromatazės inhibitoriumi letrozoliu statistiškai patikimai pailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo lyginant su vienu letrozoliu bei derinyje su fulvestrantu lyginant su vienu fulvestrantu.

Tačiau abiejų tyrimų metu išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta nė vienoje grupėje, todėl apie poveikį bendrajam išgyvenamumui spręsti negalima.

Palbociklibas derinyje su letrozoliu arba fulvestrantu yra susijęs su reikšmingu toksiškumo padidėjimu, lyginant su atitinkama monoterapija. Tai reikalauja gydymą skiriančių specialistų budrumo ir papildomų gydymo priemonių.

Viršininkas



Gintautas Barcys