

Subkutánní infliximab – začátek éry biobetters v léčbě imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění

Subcutaneous Infliximab – the beginning of the era of biobetters in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases

Pandemie nemoci covid-19 urychlila zavedení subkutánní formy infliximabu pro léčbu IBD do klinické praxe. Jde o víc než jen o nový způsob podání starého léčiva – pacienti profitují z vyšší efektivity terapie, většího komfortu, delší perzistence na léčbě a vyšší bezpečnosti.

V úvodu satelitního sympozia podpořeného společností Celltrion, které se uskutečnilo v rámci programu letošních ESGE Days 2022, jeho předsedající prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF, přednosta klinického centra ISCARE a primář jeho Klinického a výzkumného centra pro střevní záněty, stručně připomenul historii medikamentózní léčby zánětlivých střevních onemocnění (IBD).

Její počátky sahají do poloviny 20. století, kdy se pacientům s IBD začal podávat sulfasalazin. Později k léčebným modalitám přibýly kortikosteroidy, azathioprin a mesalazin. Tyto preparáty významně zlepšily péči a terapeutické výsledky u pacientů s IBD, avšak zásadním zlomem v léčbě těchto onemocnění bylo až zavedení biologické léčby ke konci 20. století. První byla chimérická anti-TNF α monoklonální protilátka infliximab, která byla v zemích EU uvedena na trh v roce 1999. Dalším milníkem v léčbě IBD byl rok 2013, kdy začal být podáván biosimilární infliximab, který umožnil léčbu více pacientům. Zatím posledním významným časovým bodem je rok 2021, kdy byla schválena subkutánní (s.c.) forma podávání biosimilárního infliximabu.

Prof. Lukáš se zmínil také o stávajících limitech biologické terapie IBD, kterými jsou primární selhání léčby u 15–30 % pacientů (především s Crohnovou ne-

mocí), sekundární selhání léčby (až u 40 % pacientů v prvním roce terapie, později u cca 15 % pacientů) a nežádoucí účinky anti-TNF α léků (infekce, imunogenicita). Dalším omezením biologické léčby je skutečnost, že setrvalého efektu je dosaženo pouze u třetiny pacientů s IBD. Nová biologika (s jiným mechanismem účinku než anti-TNF α) nejsou oproti inhibitorům TNF α účinnější, ale jsou obecně bezpečnější.

Přínos biosimilárních monoklonálních protilátek spočívá, jak uvedl prof. Lukáš, ve výrazném snížení nákladů na léčbu, mnohonásobném zvýšení dostupnosti biologické léčby a zlepšení odborné péče, která umožňuje intenzifikaci nebo optimalizaci léčby, časné zahájení léčby u rizikových pacientů a záchrannou terapii.

Biologika, biosimilars, biobetters – co je co?

V dalším příspěvku doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., přednosta Farmakologického ústavu LF UP a FN Olomouc, posluchače podrobněji seznámil s pojmy „biosimilars“ a „biobetters“.

Úvodem zopakoval, že biologická léčiva jsou léky získávané z produktů živých organismů (bakterií, kvasinek, savčích buněk); jedná se obvykle o proteiny nebo polypeptidy. Biosimilars jsou léky biologicky podobné referenčním pří-

pravkům (z principu nelze hovořit o kopiích, protože produkce probíhá s využitím jiných buněčných linií než těch, které byly použity v původní originální výrobě). Strukturální identita biosimilárních léků s referenčními tedy nemusí být sto procentní, ale rozdíly jsou pouze v inaktivní části molekuly. V porovnání s originálem mohou mít biosimilars lepší farmakokinetiku nebo farmakodynamiku, výhodou je též nižší cena.

Podmínkou schválení biosimilárního léku je jeho bioekvivalence s referenčním přípravkem z hlediska účinnosti a bezpečnosti, která je (na rozdíl od generik, tedy kopií synteticky vyráběných léků) prokazována preklinickými a klinickými testy. Schvalovací proces spadá do gesce Evropské lékové agentury (EMA) a je vícestupňový; začíná fyzikálně-chemickou a biologickou charakterizací molekuly *in vitro*, podle jejích výsledků následují další testy *in vivo* a klinické hodnocení. U strukturálně jednodušších molekul může být klinické hodnocení vynecháno.

Výsledkem vývoje biosimilárních léků s některými vlastnostmi lepšími, než mají referenční molekuly i ostatní biosimilars, je etablování nové kategorie léčiv, tzv. biobetters. Procházejí stejným procesem schvalování jako biosimilars, jejich vývoj ale může být komplikovanější a nákladnější, což se někdy v po-

rovnání s ostatními biosimilárními léky odráží ve vyšší ceně.

Jedním ze způsobů, jak vylepšit charakteristiky biologických léků, je využití jiné formy podání. V současné době se jedná především o s.c. podání, které je obvykle pacienty preferováno. Jeho výhodami jsou jednoduchost a časová nenáročnost podání, což může mj. zlepšit i dostupnost ambulancí. V některých indikacích a při dostatečné edukaci pacienta je možná i aplikace s.c. formy biologika samotným pacientem v jeho domácím prostředí. Mezi potenciální nevýhody patří možná bolestivost v místě vpichu a riziko imunogenicity, která spíše než s tvorbou protilátek proti danému léčivu koreluje s typem molekuly; dopředu se podle doc. Urbánka nedá určit, zda bude nižší, nebo vyšší (v praxi je ale u s.c. forem spíše nižší). Tento typ aplikace monoklonálních protilátek je standardem v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii, významu postupně nabývá i v onkologii. Převažující výhody s.c. podání nad jeho možnými riziky vedou k preferenci s.c. aplikačních forem.

Jak uvedl doc. Urbánek, první anti-TNF α monoklonální protilátkou v s.c. formě je infliximab CT-P13 SC, který prošel rozsáhlým preklinickým testováním (fyzikálně-chemické, funkční a biologické experimenty) i klinickými studiemi, konkrétně testováním bezpečnosti a farmakokinetiky na zdravých dobrovolnících, studií u pacientů s IBD a studií u pacientů s revmatoidní artritidou. V klinickém testování byla u obou indikací prokázána shoda účinnosti a bezpečnosti s intravenózní (i.v.) formou podávání.

Subkutánní infliximab s vylepšenou farmakokinetikou...

Doc. Urbánek se dále věnoval farmakokinetice s.c. infliximabu. Porovnáním plazmatických koncentrací při modelovém podání infliximabu bylo zjištěno, že po i.v. aplikaci 5 mg/kg se oproti s.c. dávce 120 mg rychle vytváří vysoká koncentrace léčiva v plazmě. Po 24–25 týdnech ovšem s.c. podání provází setrvale vysoká plazmatická koncentrace infliximabu – na

rozdíl od i.v. formy. Prokázala to mj. studie u pacientů s Crohnovou chorobou (CD) publikovaná v loňském roce, v níž byly měřeny tzv. údolní koncentrace (C_{trough}) infliximabu po s.c. podání v dávkách 120, 180 a 240 mg a po i.v. podání dávky 5 mg/kg, a to v 2., 6., 14., 22., 38., 46. a 54. týdnu léčby. Jako farmakokineticko-farmakodynamický cíl bylo stanoveno dosažení a udržení terapeutické koncentrace léčiva 5 μ g/ml v séru. U všech tří s.c. dávek byly C_{trough} v daných časech nad touto hodnotou, na rozdíl od C_{trough} měřených po i.v. podání infliximabu. Pravidelné subkutánní podání tedy zajišťuje dostatečné koncentrace infliximabu léčiva v séru, a to již při dávce 120 mg.

Přestože téma symposia cílilo na podávání CT-P13 SC v gastroenterologii, doc. Urbánek se zmínil také o výsledcích u pacientů s revmatoidní artritidou. Byla provedena síťová metaanalýza dvou klinických studií 840 pacientů po 30 týdnech léčby a 751 pacientů po 54 týdnech léčby, v obou případech po i.v. a s.c. podání. Hodnotilo se skóre aktivity nemoci u 28 kloubů doplněné o koncentraci C-reaktivního proteinu (DAS28-CRP), index aktivity Crohnovy choroby (CDAI skóre) a zjednodušený index aktivity onemocnění (SDAI skóre). U s.c. formy byla účinnost ve všech parametrech významně lepší, což jistě koreluje s vylepšenou farmakokinetikou této formy podání a s lepší adherencí pacientů.

...a co to může znamenat v praxi

Data z klinické praxe vztahující se k s.c. infliximabu účastníkům symposia přiblížil doc. MUDr. Pavel Drastich, Ph.D., z pražského centra IKEM.

V indikaci IBD byl infliximab CT-P13 SC schválen v roce 2020. Jeho použití v klinické praxi urychlila tehdy začínající pandemie covidu-19. Subkutánní forma infliximabu a její snadná aplikace v domácím prostředí výrazně přispěly k větší flexibilitě a pohodlí pacientů, k omezení návštěv zdravotnických zařízení, a tedy i ke zvýšení jejich dostupnosti. Záhy po zavedení s.c. infliximabu do klinické praxe se začala objevovat první data

z reálné praxe, především z Velké Británie a Španělska. V těchto zemích byli pacienti během pandemie covidu-19 převedeni (switchováni) z i.v. formy na s.c. podání, aby se minimalizoval počet návštěv v infuzních centrech a snížilo se riziko nákazy virem SARS-CoV-2.

Ve Velké Británii bylo od konce března do poloviny května 2020 switchováno celkem 75 pacientů v klinické remisi; během 1 měsíce pak na dotazník odpovědělo 55 % z nich. Ačkoli 61 % pacientů předem deklarovalo obavy ze switchu na s.c. formu, většina z nich jej pak hodnotila pozitivně. Jako výhodu pacienti nejčastěji vnímali vyhnout se návštěvě nemocnice kvůli infuzní terapii a lepší kontrolu svého onemocnění. Někteří pacienti se přesto rozhodli pro návrat k i.v. formě; jako důvod nejčastěji uvedli bolest a otok v místě vpichu (29,3 %) nebo chybějící „sociální prvek“ návštěvy nemocnice. Údaje z Velké Británie poskytly cenné poznatky o výhodách s.c. infliximabu, jak je vnímají sami pacienti, a pomohly nastavit pravidla switchu použitelná v praxi.

Data ze Španělska vycházejí z observační retrospektivní studie 17 pacientů s IBD v klinické remisi, která sledovala účinnost a bezpečnost infliximabu po přechodu z i.v. na s.c. formu po 12 a 24 týdnech od zahájení s.c. podávání. V 24. týdnu byla oproti i.v. formě zjištěna zvýšená koncentrace léčiva v séru, což je v korelaci s výsledky preklinických testů. Významně lepší byly po 12 a 24 týdnech od zahájení s.c. terapie také hodnoty klinického Mayo skóre a koncentrace fekálního kalprotektinu (FCal).

Data z reálné praxe poskytla také studie SWIMSUIT provedená ve Velké Británii, v níž 204 pacientů s IBD dostalo možnost switchu na s.c. infliximab. Bylo switchováno 59 % pacientů, 41 % odmítlo. Nejčastějším důvodem odmítnutí s.c. léčby byly obavy ze vzplanutí nemoci (23,5 %). Asi 14 % pacientů preferovalo návštěvu infuzní jednotky a kontakt se zdravotníky s tím, že je pro ně uklidňující, a 12 % pacientů uvedlo jako důvod fobii z jehel. Dalšími důvody byla např. nutnost premedikace, předchozí špatné

zkušenosti s injekcemi a jiné. Ve studijní populaci převažovali muži s CD, většina pacientů byla v remisi. Zajímavým demografickým údajem byla průměrná doba potřebná k podání infuze (od odchodu z domova do návratu domů), která činila cca 3 hodiny – na rozdíl od několika málo minut, které zabere s.c. aplikace. Stav onemocnění měřený modifikovaným Harvey-Bradshawovým indexem (mHBI) a pomocí zjednodušeného indexu aktivity kolitidy (SCCAI) se nijak nezměnil. Ze studie v jejím průběhu odstoupilo 9 % pacientů, např. z důvodu nežádoucích účinků, bolesti v místě vpichu, vzplanutí nemoci nebo kvůli těhotenství. Doc. Urbánek konstatoval, že „změna léčby byla spojena s vysokou mírou spokojenosti pacientů, přičemž nebyly zjištěny žádné změny klinického stavu ani bezpečnostní problémy“.

Dalším zdrojem dat z reálné praxe je retrospektivní kohortová studie z dvou center ve Velké Británii, kdy 172 pacientů s IBD bylo switchováno z 5 mg/kg podávaných i.v. po dobu 8 týdnů na s.c. formu infliximabu v dávce 120 mg každé 2 týdny (u 20 pacientů na intenzifikované léčbě byl s.c. infliximab podáván každý týden). Tíže onemocnění měřené parametry HBI, SCCAI, FCal a CRP byla stabilní. Významné bylo zvýšení sérové koncentrace infliximabu po 3 měsících oproti výchozí hodnotě z 9,8 na 14,6 µg/ml. U osmi pacientů byly zaznamenány kožní reakce, čtyři pacienti léčbu přerušili.

Role s.c. infliximabu u pacientů s perianální CD byla zkoumána v další retrospektivní studii provedené ve Velké Británii, kdy 18 pacientů s různými formami anální píštěle (které byly neaktivní, a tedy nevyžadovaly akutní léčebnou intervenci) bylo switchováno na s.c. infliximab podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců; dvěma z nich byla po mediánu 2,25 měsíce vrácena i.v. léčba pro rekurenci symptomů. Zbylých 16 pacientů (89 %) bylo po dobu sledování bez symptomů. Případná vyšší účinnost s.c. formy infliximabu bude však podle doc. Urbánka předmětem dalších studií.

Při i.v. aplikaci infliximabu je jeho koncentrace v séru standardně měřena před nadcházející dávkou. U s.c. infliximabu vyvstala otázka, kdy měřit koncentraci léčiva v séru. Odpověď na ni poskytla studie z Francie, ve které 20 pacientů s CD během 14denního léčebného cyklu podstoupilo mezi aplikacemi infliximabu celkem 120 měření. Medián sérové koncentrace léčiva byl 10,9 µg/ml a podstatné je, že byl stabilní ve všech fázích měření. Monitorování koncentrace léčiva v séru je tedy jednoduché a lze je provést prakticky kdykoli během léčebného cyklu.

Další neznámou při léčbě s.c. infliximabem byla dávka u pacientů, kteří byli při i.v. podání léčeni v intenzifikovaném režimu. Touto problematikou se zabývala studie REMSWITCH provedená ve Francii, do níž bylo zařazeno 130 pacientů s různým stupněm intenzifikace i.v. léčby; 43 % pacientů dostávalo 5 mg/kg/8 týdnů, ostatní pak 10 mg/kg/8 týdnů, 10 mg/kg/6 týdnů nebo 10 mg/kg/4 týdny. Všechny 130 pacientů bylo switchováno na s.c. dávku 120 mg každé 2 týdny. U 11 % pacientů byl pozorován relaps, který vedl k eskalaci dávky na 240 mg každé 2 týdny s.c. Z těchto pacientů pak byla u 92 % pozorována klinická remise. Výsledky této studie svědčí o tom, že switch z i.v. formy na s.c. infliximab je jednoduchý a dobře přijímaný a že na s.c. formu lze bezpečně převést i pacienty s intenzifikovaným i.v. režimem.

Pro dosažení lepších účinků bývá i.v. infliximab kombinován s azathioprinem. Ve studii porovnáující účinnost léčby s.c. infliximabem v monoterapii a v kombinaci s imunomodulátory bylo zjištěno, že mezi těmito dvěma skupinami nebyl významný rozdíl v počtu pacientů s C_{trough} 5 µg/ml. Míra klinické odpovědi podle CDAI-100 a částečného Mayo skóre byly při léčbě infliximabem v monoterapii a v kombinaci s imunomodulátorem srovnatelné. Navzdory podávání imunomodulačních léčiv ve skupině na kombinované terapii nebyly mezi skupinami pozorovány rozdíly v imunogenicitě. Kombinovaná léčba má však některá úskalí; podrobněji jsou rozebrána v posledním příspěvku symposia (viz níže).

Přednášející se také podělil o první zkušenosti s podáváním s.c. infliximabu v IKEM, a to u 13 pacientů. Průměrná sérová koncentrace léku před switchem byla 4,7 µg/ml a po 8 týdnech od začátku podávání s.c. formy pak 19,2 µg/ml. U dvou pacientů došlo k lokální kožní reakci přechodného charakteru, která nevyžadovala změnu léčby.

Subkutánní podání infliximabu je bezpečnější, komfortnější a levnější

V posledním příspěvku symposia se opět ujal slova prof. Lukáš, aby dosavadní nejdůležitější poznatky o s.c. infliximabu doplnil a shrnul.

Ve studii SONIC, která byla publikována před více než 12 lety, se ukázalo, že při léčbě CD, jak už bylo řečeno výše, je nejefektivnější kombinace i.v. infliximabu s azathioprinem. Další data však ukázala, že azathioprin nemá přídavný protizánětlivý efekt; jeho význam spočívá ve snížení odpovědi imunitního systému proti cizorodé bílkovině. Snížením koncentrace protilátek proti infliximabu se zvyšuje jeho hladina v séru, a prodlužuje se tak perzistence na léčbě. Tato kombinace je standardně podávána lidem bez většího rizika infekčních komplikací. Její stinnou stránkou jsou závažné nežádoucí účinky, konkrétně zvýšené riziko lymfoproliferativních chorob a kožních, plicních nebo močových infekcí. Jak již uvedl doc. Drastich, při podání s.c. infliximabu, ať už v monoterapii, nebo v kombinaci s azathioprinem, se koncentrace infliximabu v séru nemění. Monoterapie s.c. infliximabem oproti kombinované terapii tedy zvyšuje bezpečnost léčby.

Klíčovým poznatkem při léčbě CD bylo zjištění korelace mezi C_{trough} a efektem terapie. Ve studii, která sledovala účinek infliximabu a adalimumabu, bylo zjištěno, že čím vyšší je koncentrace infliximabu v séru po skončení indukční fáze, tím vyšší je pravděpodobnost dosažení remise po 1 roce léčby. Jako optimální byly po 14 týdnech léčby stanoveny koncentrace 7 µg/ml infliximabu a 12 µg/ml adalimumabu. U perianální formy CD by hladina infliximabu

měla být > 15 µg/ml. Zmíněné poznatky platí pro anti-TNFα, nikoli pro inovativní léky (vedolizumab a ustekinumab).

Na kongresu ECCO 2022 byly prezentovány výsledky síťové metaanalýzy srovnávající účinnost a bezpečnost s.c. infliximabu a i.v. vedolizumabu. U pacientů s ulcerózní kolitidou (UC) je účinnost obou léčiv srovnatelná. U pacientů s CD byla situace odlišná: v indukční fázi bylo remise dosaženo u 49 % pacientů na infliximabu vs. 17 % na vedolizumabu. Po roce léčby byly tyto poměry 57 vs. 42 %. K přerušení léčby kvůli ztrátě klinické odpovědi pak dochází u 5 % pacientů na s.c. infliximabu, u vedolizumabu je to celých 32 %. Při léčbě CD se tedy zdá být jednoznačně výhodnější podávání s.c. infliximabu.

Na základě zkušeností z klinického centra ISCARE, kde bylo sledováno téměř tisíc pacientů s IBD, se prof. Lukáš zmínil o ztrátě klinické odpovědi při léčbě i.v. infliximabem. Ta byla nejvýraznější u pacientů s UC v 2. nebo vyšší linii léčby a její příčinou je zrychlené odbourávání monoklonálních protilátek. Na rozdíl od malých syntetických molekul, které jsou metabolizovány v játrech nebo ledvinách, jsou monoklonální protilátky vychytávány retikuloendoteliálním systémem, jehož funkce závisí na vrozených schop-

nostech. Proto se odbourávání monoklonálních protilátek u každého pacienta individuálně mění v čase. Kolísání sérové koncentrace infliximabu v čase podporuje jeho imunogenicitu. Příčinou tedy není chimérická struktura této protilátky, ale její nízká koncentrace v séru. Vysoké koncentrace infliximabu naopak tvorbu neutralizačních protilátek blokují. Podle registračních studií byly neutralizační protilátky po s.c. podávání tvořeny ve 30. týdnu u 3 % pacientů, po roce pak u 6 % pacientů; u i.v. formy byly tyto hodnoty 29 a 14 %.

Na klinice ISCARE také probíhá studie, jejímž cílem je prokázat lepší farmakodynamický efekt s.c. infliximabu u pacientů, kteří selhali na několika biologických léčících nebo měli alergickou reakci na infliximab. V době konání symposia bylo sledováno 17 pacientů, z nichž 75 % selhalo na dvou a více biologikách. Indukční fáze léčby probíhala ve dvou režimech: i.v. infliximab v 0. a 2. týdnu a poté switch na s.c. formu aplikovanou každé 2 týdny nebo 4× s.c. infliximab každý týden a poté podávání s.c. formy každé 2 týdny. Předběžné výsledky po 4 týdnech léčby ukázaly snížení hodnot CRP, FcαI a Harvey-Bradshawova indexu. Prof. Lukáš uvedl, že u refrakterních pacientů by infliximab v s.c. formě mohl být velkou výzvou.

Nadějně jsou také předběžné výsledky stanovení titru protilátek proti infliximabu u 10 pacientů, u nichž při i.v. podávání buď došlo k alergické reakci na infliximab, nebo kteří měli nulovou koncentraci z důvodu vysoké koncentrace neutralizačních protilátek. Po převedení na s.c. formu se u sedmi pacientů koncentrace protilátek proti infliximabu významně snížila nebo normalizovala.

Očekávání od „biobetters“ CT-P13 SC do budoucna jsou následující: jeho farmakodynamický efekt závisí na koncentraci léčiva v těle, přičemž vyšší a setrvalé koncentrace infliximabu by měly být spojeny s vyšším a setrvalým efektem terapie, který není závislý na současném podávání imunosupresiv; tím je výrazně zlepšena bezpečnost léčby. Setrvalé hladiny infliximabu jsou spojeny s výrazně nižší imunogenicitou, a tedy tvorbou neutralizačních protilátek, což napomáhá vyšší perzistenci na léčbě oproti i.v. formě. Subkutánní forma infliximabu zlepšuje komfort pacientů, kteří nemusejí docházet do center biologické léčby, a v neposlední řadě je tento přípravek vhodný při telemedicinském sledování pacientů s IBD.

*Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.
katerina.michnova@carecomm.cz*

VIII. KONGRES SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH PEDIATRICKÝCH GASTROENTEROLÓGOV

29. 9. – 1. 10. 2022

Hotel Park Inn by Radisson Danube, Bratislava



CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY



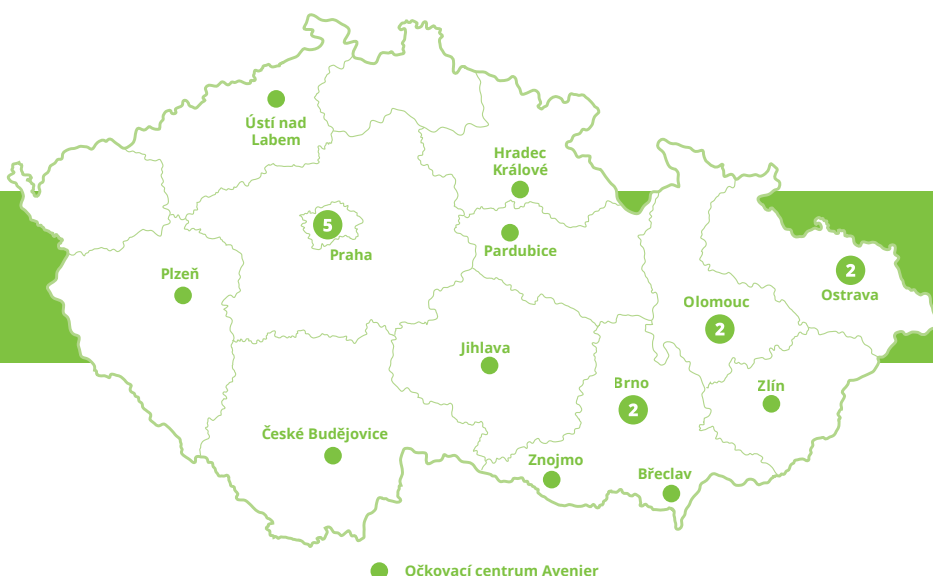
www.ockovacentrum.cz



Najdete nás po celé ČR



545 123 321



AVENIER

Výhody naší služby

- online/telefonické objednání na přesný termín návštěvy očkovacího centra
- možnost platby kartou, poukázkami i benefičními kartami
- e-mailové upozornění na končící účinnost očkování
- bezplatné vystavení očkovacího průkazu
- sestavení očkovacího plánu před cestou
- komunikace přes zákaznickou linku
- elektronický očkovací průkaz



CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY AVENIER

BRNO, OC LETMO, NÁDRAŽNÍ 2A • BRNO, OC CAMPUS, NETROUFALKY 5/797 • BŘECLAV, POLIKLINIKA BŘECLAV, BRATŘÍ MRŠTÍKŮ 38 • ČESKÉ BUDĚJOVICE, OC IGY, PRAŽSKÁ 1247/24 • HRADEC KRÁLOVÉ, ŽELEZNIČNÍ POLIKLINIKA, VEVERKOVA 1631/5 • JIHLAVA, POLIKLINIKA DORADUS, MRŠTÍKOVA 1133/30 • OLOMOUČ, POLIKLINIKA OLOMOUČ, TRÍDA SVOBODY 32 • OLOMOUČ, WOLKEROVA 1210/27 • OSTRAVA, HORNICKÁ POLIKLINIKA, SOKOLSKÁ TRÍDA 81 • OSTRAVA, POLIKLINIKA HRABŮVKA, DR. MARTÍNKOVA 7 • PARDUBICE, POLIKLINIKA HELP, KARLA ŠÍPKA 282 • PLZEŇ, LÉKAŘSKÝ DŮM RONDEL, LOCHOTÍNSKÁ 18 • PRAHA 1, POLIKLINIKA REVOLUČNÍ, REVOLUČNÍ 765/19 • PRAHA 2, 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, STUDNÍČKOVA 7 • PRAHA 4, POLIKLINIKA BUDĚJOVICKÁ, ANTALA STAŠKA 80 • PRAHA 5, ŽENSKÉ DOMOVY, OSTROVSKÉHO 253/3 • PRAHA 6, VELESLAVÍNSKÁ 150/44 • ÚSTÍ NAD LABEM, POLIKLINIKA DOCTUS, MASARYKOVA 94 • ZLÍN, ZLÍNSKÁ POLIKLINIKA, TRÍDA T. BATI 3705 • ZNOJMO, KHS ZNOJMO, MUDR. JANA JÁNSKÉHO 15