



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: PALIVIZUMAB**

**INDICAȚII: *prevenirea bolilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la copii***

Evaluare din oficiu începută în ianuarie 2020

Dosar depus de Abbvie România SRL în 29.03.2021

**Recomandare: includerea DCI Palivizumab in sublista C3**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Palivizumab

1.2. DC: Synagis 50 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: J06BB16

1.4. Data eliberării APP: 13 august 1999

1.5. Deținătorul de APP: Abbvie Romania SRL

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>pulbere și solvent pentru soluție injectabilă</b>
<b>Concentrația</b>	50 mg
<b>Calea de administrare</b>	i.m.
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu un flacon de 0,5 ml care conține 50 mg palivizumab

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 1 iulie 2020:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj Synagis 50 mg</b>	2003,53 lei
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Synagis 50 mg</b>	2003,53 lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP Synagis:

<b>Indicație</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Synagis este indicat pentru prevenirea bolilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate de virusul sincițial respirator (VSR), la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VSR: • Copii născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cei cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VSR. • Copii cu vârstă mai mică	Doza recomandată de palivizumab este de 15 mg/kg, administrată o dată pe lună în timpul perioadelor preconizate ca fiind cu risc privind prezența VSR în comunitate.	Pe cât posibil, prima doză trebuie administrată înaintea începerii sezonului VSR. Dozele ulterioare trebuie administrate lunar pe toată perioada sezonului VSR



de 2 ani și care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni. • Copii cu vârstă mai mică de 2 ani și cu boli cardiace congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic.		
--	--	--

#### 1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Palivizumab este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P1: Programul național de boli transmisibile, A. Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, pozitia 83.

Condițiile de rambursare respectiv protocolul terapeutic corespunzătoare medicamentului Palivizumab ca terapie pentru indicația menționată la pct. 9, nu sunt prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020).



## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

### 2.1 Creare adresabilitate pacienți

- Copii născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cei cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VSR;
- Copii cu vârstă mai mică de 2 ani și care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni;
- Copii cu vârstă mai mică de 2 ani și cu boli cardiace congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic.

Virusul sincițial respirator (VRS) reprezintă aproximativ 20% din toate infecțiile respiratorii la copiii cu vârsta sub 5 ani. Este asociat cu până la 63% din toate infecțiile respiratorii acute și până la 81% din toate infecțiile virale ale tractului respirator inferior care determină spitalizarea la sugari și copii mici. VRS duce la epidemii sezoniere între noiembrie și aprilie în emisfera nordică. Cele mai grave infecții (VRS reprezintă 50 până la 80% din toate cauzele bronșiolitei) afectează sugarii cu vârsta sub 6 luni și sugarii cu risc crescut, inclusiv cei născuți prematuri cu sau fără displazie bronhopulmonară și cei cu boli cardiace congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic până la o vârstă de 24 de luni.<sup>1</sup>

Profilaxia infecției cu virusul sincițial respirator (VRS) la sugarii cu risc ridicat este o intervenție eficientă pentru prevenirea bolilor severe. În perioada octombrie 2015-aprilie 2016 a fost efectuat un studiu observational în Turcia cu scopul de a determina populația prematură țintă ideală care ar putea beneficia de profilaxia cu palivizumab prin stabilirea principalilor factori de risc pentru infecțiile acute asociate cu VRS. Au fost incluși sugari prematuri născuți cu o vârstă gestațională  $\leq 37$  săptămâni și  $\leq 1$  an la începutul sezonului VRS și admiși cu infecție respiratorie. Starea VRS a fost evaluată prin testul de bandă VRS la toți sugarii. S-au comparat sugarii pozitivi și negativi cu infecție cu VRS din punct de vedere ale caracteristicilor demografice, factorilor de risc, a necesității spitalizării și administrarea de palivizumab. Au fost înscrși un total de 202 sugari prematuri sub vârsta de 1 an. Testul VRS a fost pozitiv la 34 (16,8%) sugari. Vârsta maternă a fost semnificativ mai mică la sugarii cu VRS-pozitiv comparativ cu sugarii cu VRS-negativi ( $p = 0,03$ ). S-a constatat faptul că numărul sugarilor cu VRS-pozitiv externați a crescut semnificativ în timpul sezonului de infecții cu VRS ( $p = 0,03$ ). Sugarii cu VRS-pozitiv au avut rate semnificativ mai mari de spitalizare și au avut nevoie de ventilație mecanică. Dintre sugarii VRS pozitivi, 28 (82%) au avut o vârstă gestațională  $\geq 29$  săptămâni iar șaptesprezece (77%) sugari VRS pozitivi care au necesitat spitalizare au avut  $\geq 29$  săptămâni de gestație. Toți sugarii cu vârsta gestațională  $\geq 29$  săptămâni și care nu au beneficiat de profilaxie cu palivizumab au dezvoltat infecție cu VSR.<sup>2</sup>



Un studiu observațional multicentric prospectiv desfasurat în perioada septembrie 2007-aprilie 2008 în șapte spitale coreene a avut ca scop de a observa efectele palivizumabului administrat profilactic asupra ratei de spitalizare (spitalizare VRS) la sugarii cu greutate foarte mică la naștere (VLBWI) cu displazie bronhopulmonară (BPD) pentru infecție cu virusul sincițial respirator (VRS). Acest studiu a încercat, de asemenea, să identifice factorii de risc ai spitalizării VRS la această populație specială de sugari. Copiii care au avut greutate foarte mică la naștere, un diagnostic de BPD și care au fost <2 ani la începutul sezonului VRS au fost incluși în acest studiu. Injecțiile cu palivizumab au fost administrate lunar timp de maximum cinci luni în timpul sezonului VRS. Ratele de spitalizare VRS au fost revizuite, și ratele de spitalizare VRS între subgrupuri au fost clasificate în funcție de vârsta gestațională, greutatea la naștere și durata îngrijirii ventilatorului. Un total de 90 de subiecți au finalizat interviurile de urmărire. Vârsta gestațională medie la naștere a fost de 26,1±1,7 săptămâni, iar greutatea medie la naștere a fost de 889,4±222,2 g. Incidența spitalizării VRS în populația studiată a fost de 8,9% (8/90), iar perioada de spitalizare medie în spital a fost de 11,0±5,5 zile, inclusiv un deces. Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește caracteristicile demografice ale pacienților sau factorii de risc pentru spitalizarea cu VRS. Când s-au efectuat analize de subgrup, nu au existat încă diferențe semnificative statistic. Administrarea profilaxiei palivizumab pe tot parcursul sezonului VRS este importantă în VLBWI cu BPD, indiferent de vârsta lor gestațională și de greutatea la naștere.<sup>3</sup>

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu palivizumab au fost dovedite printr-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat (studiu VRS-IMPact)<sup>5</sup>. 1502 bebeluși prematuri cu ≤ 35 săptămâni de vârstă gestațională (GA) și ≤ 6 luni anterior sezonului epidemic sau copii prematuri cu displazie bronhopulmonară (BPD) ≤ 2 ani anterior sezonului epidemic și care necesită terapie medicală specifică (suport pentru oxigen, bronhodilatatoare, diuretice, corticosteroizi) în cele 6 luni anterior începerii sezonului epidemic, au fost randomizate pentru a primi palivizumab prin injecție intramusculară în doza de 15 mg / kg o dată pe lună timp de 5 luni sau placebo. Rezultatele obținute au arătat o scădere semnificativă statistic cu 55% (de la 10,6 la 4,8%) a spitalizărilor legate de VRS la subiecții care au primit palivizumab (n = 500) comparativ cu subiecții care au primit placebo (n = 1002). În același an, Academia Americană de Pediatrie<sup>10</sup> a recomandat utilizarea palivizumab pentru profilaxia infecției cu VRS la copiii prematuri cu ≤ 35 săptămâni GA și la copiii prematuri care prezintă BPD.

Modificările ulterioare ale recomandărilor Academiei Americane de Pediatrie privind utilizarea palivizumab<sup>11</sup> au luat în considerare noile date epidemiologice disponibile privind incidența spitalizărilor din cauza bronșiolitei în Statele Unite, impactul vârstei gestaționale, farmacocinetica palivizumab și alți factori de risc observați în Statele Unite. În special, Academia Americană de Pediatrie a citat un studiu prospectiv recent<sup>12</sup> care a demonstrat o incidență medie a spitalizărilor cauzate de bronșiolita indusă de VRS, care a fost semnificativ mai mare la nou-născuții <30 săptămâni GA comparativ cu copiii prematuri mai maturi. Trebuie subliniat faptul că alte date disponibile în literatură nu sunt de acord cu acest raport, citând diferite valori ale vârstei gestaționale, ca



elemente decisive care stau la baza riscurilor mai mari și mai mici de spitalizare la nou-născuții prematuri<sup>13, 14</sup>. Din acest motiv, este dificil să se stabilească un „prag” de vârstă gestațională care să diferențieze un risc crescut și un risc scăzut la nou-născuții prematuri de mai puțin de 32 de săptămâni. Riscurile spitalizării legate de RVS scad odată cu creșterea vârstei gestaționale, dar o astfel de scădere are loc progresiv și nu pas cu pas<sup>15</sup>. O lucrare recentă a lui Lanari și colab.<sup>16</sup> referitoare la factorii de risc pentru spitalizarea din cauza VRS și care implică 2314 nou-născuți, a demonstrat că nou-născuții de 33-34 săptămâni GA prezintă un risc dublu de spitalizare cauzat de infecția cu bronșiolită (83% cauzată de VRS) comparativ cu bebelușii pe termen lung. Mai mult, riscul pentru nou-născuții cu vârsta cuprinsă între 35 și 37 de săptămâni este de o dată și jumătate decât cel al copiilor pe termen lung. Aceste date sunt confirmate de alte studii internaționale care sugerează lipsa diferenței în ceea ce privește riscul de spitalizare din cauza infecției severe cu VRS între acești subiecți și copiii cu o vârstă gestațională mai mică<sup>14, 17-19</sup>. De asemenea, trebuie remarcat faptul că studiul italian afirmă că pentru majoritatea spitalizărilor din cauza infecției RVS au avut loc în primele șase luni de viață<sup>36</sup>. În lipsa oricărei dovezi științifice clare, nou-născuții cu vârsta cuprinsă între 29 și 35 de săptămâni GA pot primi profilaxie, limitată la primele 6 luni de viață, în prezența factorilor de risc pentru infecția cu VRS severă. Factorii de risc identificați prin diferite studii sunt: sexul masculin, expunerea la fumul matern și la fumatul pasiv, tratamentul cu surfactant, locuirea cu frații cu vârsta <10 ani, participarea la îngrijirea copilului și nașterile care au loc în apropierea sau în timpul sezonului epidemic<sup>19</sup>. Toți acești factori de risc au fost observați la populația nou-născuților cu vârsta cuprinsă între 33 și 35 de săptămâni în studiul efectuat în Italia<sup>16</sup>.

## **2.2. Nivel de compensare similar**

În prezent, medicamentul cu DCI Palivizumabum este compensat în regim 100%, menționat în *SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc*, P1: Programul național de boli transmisibile, A. Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, poziția 83.

Aplicantul a solicitat includerea DCI Palivizumab în *Sublista C3 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază copiii până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri, precum și gravide și lehuze, în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100% din prețul de referință* și abrogarea poziției 83 din secțiunea C2 pentru ca acest tratament să fie disponibil copiilor care se încadrează în indicațiile terapeutice incluse în Rezumatul Caracteristicilor Produsului și care nu sunt cuprinși în segmentul populațional definit conform sublistei în care este încadrat actualmente (sublista C, secțiunea C2).

### 2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Palivizumabum este rambursat în **23** de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia.

#### RECOMANDARI

Recomandăm abrogarea poziției 83 aferentă DCI Palivizumab din *SUBLISTA C* aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P1: Programul național de boli transmisibile, A. Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere și adăugarea DCI Palivizumab în *Sublista C3* DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază copiii până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri, precum și gravide și lehuze, în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100% din prețul de referință.

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Palivizumab în indicația „prevenirea bolilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate de virusul sincițial respirator (VSR), la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VSR:

- Copii născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cei cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VSR.
- Copii cu vârstă mai mică de 2 ani și care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni.
- Copii cu vârstă mai mică de 2 ani și cu boli cardiace congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic.”

#### Referinte:

1. **Resch B.** Product review on the monoclonal antibody **palivizumab** for prevention of respiratory syncytial virus infection. Hum Vaccin Immunother. 2017 Sep 2;13(9):2138-2149. doi: 10.1080/21645515.2017.1337614. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605249;



2. **Cetinkaya M, Oral TK, Karatekin S, Cebeci B, Babayigit A, Yesil Y.** *Efficacy of palivizumab prophylaxis on the frequency of RSV-associated lower respiratory tract infections in preterm infants: determination of the ideal target population for prophylaxis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Sep;36(9):1629-1634. doi: 10.1007/s10096-017-2976-x. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28391538;
3. **Han YM, Seo HJ, Choi SH, Jung YJ, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Shim JW, Lee YK, Ko SY, Shin SM, Hwang JH, Lee JH, Choi BM, Kim ES, Jeon JH, Kim SS, Chang YS, Park WS.** *Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia.* J Korean Med Sci. 2015 Jul;30(7):924-31. doi: 10.3346/jkms.2015.30.7.924. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26130956;
4. **Bollani L, Baraldi E, Chirico G, Dotta A, Lanari M, Del Vecchio A, Manzoni P, Boldrini A, Paolillo P, Di Fabio S, Orfeo L, Stronati M, Romagnoli C; Italian Society of Neonatology.** *Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV).* Ital J Pediatr. 2015 Dec 15;41:97. doi: 10.1186/s13052-015-0203-x. PMID: 26670908;
5. **The IMPact-RSV Study Group** *Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants.* Pediatrics. 1998;102:531-537. doi: 10.1542/peds.102.3.531;
6. **Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, Lososky G, Roskos LK.** *Population Pharmacokinetics of Palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibody, in adults and children.* Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:4927-4936. doi: 10.1128/AAC.06446-11
7. **Saez-Llorens X.** *Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection.* Pediatr Infect Dis J. 2004;23:707-712. doi: 10.1097/01.inf.0000133165.85909.08;
8. **Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sanchez PJ, Steichen J, et al.** *Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia.* The MEDI-493 Study Group. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:110-115. doi: 10.1097/00006454-199802000-00006;
9. **La Via WV, Notario GF, Yu XQ, Sharma S, Noertersheuser PA, Robbie GJ.** *Three monthly doses of palivizumab are not adequate for 5-month protection: a population pharmacokinetic analysis.* Pulm Pharmacol Ther. 2013;26:666-671. doi: 10.1016/j.pupt.2013.03.007;
10. **American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn** *Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV.* Pediatrics. 1998;102:1211-1216. doi: 10.1542/peds.102.5.1211;
11. **American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases from the Academy of Pediatrics** *Policy statement Modified Recommendations for use of Palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections.* Pediatrics. 2009;124:1694-1701. doi: 10.1542/peds.2009-2345;
12. **Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al.** *Respiratory syncytial virus associated hospitalization among children less than 24 months of age.* Pediatrics. 2013;132:341-348. DOI: 10.1542/peds.2013-0303;
13. **Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McCannochie KM.** *Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis.* Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154:55-61;
14. **Boyce TC, Mellen BG, Metchel EF, Jr, Wright PF, Griffin MR.** *Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid.* J Pediatr. 2000;137:856-870. doi: 10.1067/mpd.2000.110445;
15. **Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic VV, Barsic B.** *Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children.* Cochrane Database Syst Rev. 2013;4:CD006602;
16. **Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M, et al.** *And the Study Group of Italian Society of Neonatology on Risk Factors for RSV Hospitalization.* Ital J Pediatr. 2015;41:40. doi:10.1186/s13052-015-0149-z;
17. **Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group** *Case-control study on the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain.* Pediatr Infect Dis J. 2004;23:815-820. DOI: 10.1097/01.inf.0000136869.21397.6b.





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

18. **Wang EE, Law BJ, Stephens D.** *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection.* J Pediatr. 1995;126:212–219. doi: 10.1016/S0022-3476(95)70547-3.

19. **Ambrose CS.** *Severe RSV Disease in preterm infants born at 29 to 35 weeks' gestation in the United States.* Pediatrics. 2014;134:e1781. DOI: 10.1542/peds.2014-2901A.

Raport finalizat la data de: 09.04.2021



**Director DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**