

Scheda di valutazione del farmaco

● ● ● **Isavuconazolo**

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 294

*Novembre 2016
Recepito con determina n. 20635 del 22/12/2016*

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

Isavuconazolo

Indicazioni registrate	<p>è indicato negli adulti per il trattamento di</p> <ul style="list-style-type: none"> • aspergillosi invasiva • mucormicosi in pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato. <p>Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato dei farmaci antimicotici.</p>
Posologia	<p>Dose di carico formulazione ev</p> <p>La dose di carico raccomandata è di un flaconcino dopo ricostituzione e diluizione (equivalente a 200 mg di isavuconazolo) ogni 8 ore per le prime 48 ore (6 somministrazioni in totale).</p> <p>Passaggio all'isavuconazolo orale</p> <p>è disponibile anche sotto forma di capsule rigide contenenti 100 mg di isavuconazolo, equivalenti a 186 mg di isavuconazolo solfato. Sulla base dell'elevata biodisponibilità orale (98%), il passaggio dalla somministrazione endovenosa a quella orale e viceversa è appropriato se clinicamente indicato.</p> <p>Dose di mantenimento</p> <p>La dose di mantenimento raccomandata è di un flaconcino dopo ricostituzione e diluizione (equivalente a 200 mg di isavuconazolo) una volta al giorno, a partire da 12-24 ore dopo l'ultima dose di carico.</p> <p>Dose di carico formulazione orale</p> <p>La dose di carico raccomandata è di due capsule (equivalente a 200 mg di isavuconazolo) ogni 8 ore per le prime 48 ore (6 somministrazioni in totale).</p> <p>Dose di mantenimento</p> <p>La dose di mantenimento raccomandata è di due capsule (equivalente a 200 mg di isavuconazolo) una volta al giorno, a partire da 12-24 ore dopo l'ultima dose di carico.</p> <p>La durata della terapia deve essere stabilita in base alla risposta clinica.</p> <p>Per trattamenti a lungo termine di durata superiore a 6 mesi, si deve valutare attentamente il rapporto beneficio-rischio.</p>
ATC	J02AC05
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	<p>Formulazione ev: H OSP</p> <p>Formulazione os: A PHT medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo, ematologo (RNRL).</p>
Registrazione	Centralizzata EMA
Confezioni disponibili e prezzo	<p>Flanconcino ev 200 mg di isavuconazolo (sotto forma di 372,6 mg di isavuconazolo solfato).</p> <p>Ogni capsula contiene 100 mg di isavuconazolo (sotto forma di 186,3 mg di isavuconazonio solfato).</p> <p>Costo ex factory (al netto degli sconti obbligatori : -5%,-5%):</p> <p>200 mg flacone ev 10 ml: 361 euro.</p> <p>100 mg 14 cps: 631,75 euro</p> <p>(Fonte FarmaDati)</p>

Decisione della Commissione

La CRF inserisce in Prontuario Terapeutico Regionale il farmaco isavuconazolo, per le indicazioni registrate con le seguenti considerazioni:

- **Aspergillosi invasiva (IA)**

Isavuconazolo può trovare indicazione come terapia alternativa in pazienti con aspergillosi invasiva che non tollerano il voriconazolo a causa di effetti indesiderati gravi (epatotossicità, reazioni cutanee o disturbi visivi), pur avendone ottimizzate le concentrazioni ematiche, o a causa del rilievo di un prolungamento dell'intervallo QT prima o durante la terapia con altro antimicotico e che possono beneficiare del trattamento orale.

Isavuconazolo può essere utilizzato anche in quei pazienti con IA che presentano una CrCl <50 mL/min e richiedono una terapia endovenosa, dal momento che la sua formulazione non contiene cicloestrina.

- **Mucormicosi in pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato.**

Isavuconazolo appare efficace come terapia primaria e di salvataggio per i pazienti con mucormicosi anche se le evidenze provengono da uno studio su un piccolo numero di pazienti (n= 37) e da studi non comparativi. Quando l'isavuconazolo viene utilizzato come terapia primaria, i risultati appaiono simili a quelli ottenuti con amfotericina B. Considerati gli effetti collaterali dell'amfotericina B, la necessità della somministrazione ev, le limitate evidenze che sostengono l'utilizzo del posaconazolo in terapia primaria e l'impossibilità di utilizzarlo ev in pazienti con ridotta funzionalità renale, isavuconazolo può essere un'opzione nella terapia primaria di mucormicosi.

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico e attuale standard di cura

Aspergillosi invasiva (IA)

La Linea Guida della Infectious Diseases Society of America (IDSA) pubblicata nel 2008, è stata aggiornata nel 2016.

La European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) non ha pubblicato LG sul trattamento delle IA. L'unica LG reperita in ambito europeo è quella recente (2014) dell'Infectious Diseases Working Party (AGIHO) della German Society of Hematology and Oncology (DGHO) sul trattamento delle micosi invasive in pazienti oncologici.

Linea guida IDSA (2016) raccomanda voriconazolo come antimicotico di 1° scelta nel trattamento della IA con una raccomandazione forte basata su prove di efficacia di qualità alta. Le alternative terapeutiche includono Amfotericina B liposomiale, con raccomandazione forte basata su evidenze di qualità moderata e isavuconazolo, inserito con la medesima forza della raccomandazione, o altre formulazioni lipidiche di amfotericina B, con raccomandazione debole ed evidenze di qualità bassa. Le combinazioni con voriconazolo e una echinocandina possono essere considera-

te in pazienti selezionati con aspergillosi polmonare invasiva (IPA) documentata; le echinocandine possono essere usate in particolari setting nei quali gli azoli e gli antifungini polienici sono controindicati (raccomandazione debole, qualità dell'evidenze moderata), mentre una terapia primaria con una echinocandina non è raccomandato (raccomandazione forte, evidenze con qualità moderata). Per quanto riguarda la durata, il trattamento va continuato per un minimo di 6-12 settimane, in gran parte dipendendo dal grado e durata dell'immunosoppressione, localizzazione evidenza di miglioramento della malattia.

Le LG AGIHO (2014)² raccomandano voriconazolo come trattamento standard in prima linea per la IA. Amfotericina B liposomiale viene raccomandata come alternativa, mentre caspofungin e micafungin sono di 3° scelta.

Come terapia di seconda linea, in caso di fallimento o tossicità del farmaco utilizzato in prima linea di terapia, le opzioni di scelta sono rappresentate da voriconazolo, posaconazolo, amfotericina B liposomiale e caspofungin.

Terapia empirica

La LG IDSA raccomandano amfotericina B lipo-

somiale, caspofungin, itraconazolo, voriconazolo come 1° scelta nella terapia empirica (e pre-emptive) delle IA.¹

Le LG AGIHO non riportano raccomandazioni distinte relativamente ai farmaci da utilizzare in terapia empirica.²

Mucormicosi

La mucormicosi è una malattia fungina invasiva opportunistica, che è classicamente associata alla chetoacidosi diabetica e sovraccarico di ferro, in aumento tra i soggetti immunocompromessi, specialmente quelli che hanno ricevuto un trattamento per tumori maligni del sangue o in fase di trapianto. Le linee guida attuali raccomandano un trattamento antifungino, chirurgia e correzioni di disturbi sottostanti predisponenti. Sebbene l'amfotericina B e il posaconazolo mostrino una attività in vitro verso i funghi mucorales, il loro uso clinico è spesso ristretto. La nefrotossicità rimane un effetto avverso comune di amfotericina B e posaconazolo è normalmente utilizzato successivamente nel contesto di una terapia sequenziale.

Meccanismo d'azione/profilo farmacocinetico di isavuconazolo

Isavuconazolo è il metabolita attivo che si forma dopo somministrazione orale o endovenosa di isavuconazonio solfato.

L'effetto fungicida di isavuconazolo si esplica bloccando la sintesi dell'ergosterolo, un componente chiave della membrana cellulare fungina, attraverso l'inibizione dell'enzima citocromo P-450 dipendente lanosterolo 14-alfa-demetilasi, responsabile della conversione del lanosterolo in ergosterolo. Ciò determina un accumulo dei precursori metilati dello sterolo e una deplezione dell'ergosterolo all'interno della membrana cellulare, indebolendo la struttura e il funzionamento della membrana cellulare fungina.

Studi *in vitro/in vivo* indicano che CYP3A4, CYP3A5, e successivamente l'uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT), sono coinvolti nel metabolismo di isavuconazolo.

Tra i criteri di esclusione dello studio, vi era la terapia concomitante con una serie di farmaci considerati metabolizzatori/induttori dei citocromi suddetti.

Da cui risulta controindicata la cosomministrazione con ketoconazolo, con dosi elevate di ri-

tonavir (>200 mg ogni 12 ore), con induttori forti di CYP3A4/5 come rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbiturici a lunga durata d'azione (ad es. fenobarbital), fenitoina ed erba di S. Giovanni o con induttori moderati di CYP3A4/5 come efavirenz, nafcillina ed etravirina. Non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh, si segnalano solo aumenti delle transaminasi epatiche, per cui è necessario un monitoraggio. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale, inclusi quelli con malattia renale in stadio terminale.

Prove di efficacia

Aspergillosi invasiva_ Studio Secure (allegato 1)

Lo studio registrativo per l'indicazione nel trattamento dei pazienti adulti (N 527) con aspergillosi invasiva (studio SECURE) è uno studio di NON inferiorità verso voriconazolo con un margine del 10% di una durata massima di 84 giorni. I pazienti erano prevalentemente affetti da malattie ematologiche maligne e con infezione provata o probabile da *Aspergillus* species o funghi filamentosi.

Le analisi sono state svolte sia per la popolazione Intention to treat che per la popolazione mITT (pop ITT con infezione fungina invasiva provata o probabile) e infine per la pop myITT sottinsieme della popolazione con infezione provata o probabile da *Aspergillus*. L'esito primario, misurato sulla popolazione ITT, era la mortalità per ogni causa dal giorno 1 al giorno 42. Gli esiti secondari invece prevedevano la risposta totale alla fine del trattamento nella pop mITT, la mortalità per ogni causa dal giorno 1 al giorno 84, risposta clinica, micologica e radiologica al giorno 42 e 82, sicurezza e tollerabilità.

Il farmaco isavuconazolo era utilizzato secondo la posologia da scheda tecnica (dose di attacco e mantenimento), così come per voriconazolo, con posologia della fase di attacco seguita da posologia di mantenimento con formulazione orale.

Il farmaco ha ottenuto la non inferiorità verso voriconazolo nell'esito primario: 19% per isavuconazolo verso 20% per voriconazolo (Diff -1%, 95%CI: -7,8; +5,7), ma anche nell'esito mortalità per tutte le cause a 84 giorni, anche se la non

inferiorità era prevista dal disegno dello studio solo per l'esito primario.

Considerato l'alto rischio di mortalità in pazienti affetti da infezioni da aspergilloso invasive, il CHMP dell'EMA considera l'esito secondario, risposta alla fine del trattamento nella popolazione mITT, un esito più rilevante dal punto di vista clinico: la percentuale di successo per isavuconazolo era del 35% vs 36% per voriconazolo (Diff: 1,6%, 95% CI: -9,3; +12,6).

La durata media del trattamento era stata di 45 giorni per isavuconazolo e 47 per voriconazolo, il 78% dei pazienti era passato dalla formulazione ev alla formulazione orale. Per isavuconazolo, il trattamento è stato interrotto da 140 pazienti, per voriconazolo da 138 pazienti (su 258 pz per entrambi i bracci).

Mucormicosi_ Studio Vital

Lo studio registrativo (Studio VITAL) è uno studio in aperto ad un solo braccio in 37 pazienti adulti con infezione provata o probabile, inclusa la mucormicosi. L'isavuconazolo è stato somministrato alla dose di attacco e mantenimento, in formulazione endovenosa e orale, fino alla risoluzione della infezione, fallimento o per 180 giorni o più (mediana di trattamento 84 gg).

L'esito primario era la mortalità per qualsiasi causa al giorno 42.

Esiti secondari erano considerati: risposta clinica, radiologica e micologica al giorno 42, 84 e alla fine del trattamento e mortalità per tutte le cause al giorno 42 e 84.

Dei 37 pazienti con mucormicosi, 21 hanno ricevuto isavuconazolo come trattamento primario, 11 perchè refrattari ad altre terapie e 5 intolleranti ad altri antifungini.

Dei 37 pazienti, 24 hanno interrotto il trattamento, la principale ragione è stata: morte (11 pz), eventi avversi (6 pz) e non compliance (4 pz).

I pazienti erano prevalentemente affetti da tumori del sangue maligni e sul totale, solo un 41% aveva una localizzazione dell'infezione diversa da quella polmonare.

I dati di mortalità al giorno 42 (38% del totale) e al giorno 84 (43% sul totale) sono paragonabili a quelli riportati in letteratura per amfotericina B, il prodotto di riferimento per questa patologia.

Successivamente è stata effettuata una analisi matched caso controllo (21 pz in trattamento primario) con 33 casi presenti nel registro Fungiscope, (un registro costituito da dati anonimizzati provenienti da tutto il mondo di infezioni fungine rare invasive), trattati in prevalenza con amfotericina B.

I criteri di appaiamento dei casi erano: malattia grave (SNC o disseminata), malattia maligna ematologica e trattamento chirurgico entro 7 giorni da inizio terapia.

L'esito primario di efficacia era la mortalità per qualsiasi causa al giorno 42.

Anche l'analisi caso controllo mostra percentuali simili tra i due bracci a confronto (isavuconazolo e casi di amfotericina B appaiati dal registro).

Dati complessivi di sicurezza

La maggior parte dei pazienti (96% per isavuconazolo e 98% per voriconazolo) hanno manifestato eventi avversi in relazione al trattamento, nello studio Secure. La maggior parte erano disturbi gastrointestinali (68% vs 69%), infezioni ed infestazioni (59% vs 61%). Nel dettaglio i pazienti trattati con isavuconazolo avevano una più bassa frequenza di disturbi epatobiliari (23 vs 42), oculari (39 vs 69) e dei tessuti cutanei e sottocutanei (86 vs 110). Significativamente pochi pazienti hanno riportato eventi avversi correlati al trattamento per isavuconazolo rispetto a voriconazolo (109 pazienti (42%) vs 155 (60%).

Per lo studio Vital 35 pazienti su 37 avevano eventi avversi, di cui il 76% gravi. Anche in questo studio gli eventi avversi erano simili a quelli riscontrati nel trial Secure, principalmente correlati all'apparato gastrointestinale.

Commenti alle prove di efficacia

I criteri dello studio Secure limitano la trasferibilità dei risultati: sono stati esclusi i pazienti che avevano assunto itraconazolo, voriconazolo o posaconazolo per 4 giorni nei 7 giorni precedenti la prima dose di farmaco, questo rende difficile l'interpretazione dei risultati in caso di breakthrough; in un terzo dei pazienti la diagnosi è stata fatta con il dosaggio del galattomannano. Infine non è stata effettuata la therapeutic

drug monitoring (TDM) per il voriconazolo, pratica che ha mostrato di migliorare l'efficacia e ridurre la tossicità del trattamento.

Lo studio Vital è di piccole dimensioni, ad un solo braccio e in aperto, ma tali limiti metodologici sono giustificabili dalla rarità della patologia in studio. Per quanto riguarda l'analisi caso controllo verso i pazienti in trattamento con amfotericina B, tali risultati non derivano da un confronto diretto, tuttavia valgono le considera-

zioni già esposte sulla mucormicosi.

Costo della terapia

Il costo/die per un trattamento con isavuconazolo (al netto della dose di attacco iniziale) è di 279,78 €/die per la formulazione endovena e 69,58 €/die per la formulazione orale .

Sintesi delle prove di efficacia

Aspergillosi invasiva (IA): Lo studio registrativo per l'indicazione nel trattamento dei pazienti con aspergillosi invasiva (studio SECURE) è uno studio di non inferiorità verso voriconazolo con un margine del 10% sulla differenza assoluta nella mortalità per qualunque causa (esito primario di efficacia) tra i bracci. Lo studio aveva una durata massima di 84 giorni (durata media 45 giorni). I pazienti erano prevalentemente affetti da malattie ematologiche maligne e con infezione provata o probabile da *Aspergillus species* o funghi filamentosi. Il farmaco ha raggiunto la non inferiorità verso voriconazolo, con un profilo di eventi avversi e interazioni migliore rispetto al confronto. Lo studio presenta, tuttavia, diversi limiti che riducono la trasferibilità dei risultati ottenuti: l'esclusione dallo studio dei pazienti che avevano utilizzato altri azoli nei giorni precedenti (i pazienti che effettuano la profilassi della IA rientrano in questa categoria di pazienti), il fatto che la diagnosi in un terzo dei pazienti è stata effettuata con il dosaggio del galattomannano e il fatto che non fosse stata effettuato il dosaggio ematico per il voriconazolo, pratica che consente di ottimizzare il dosaggio del farmaco, migliorandone l'efficacia e riducendone la tossicità .

Mucormicosi: Lo studio registrativo (Studio VITAL) è uno studio in aperto ad un solo braccio in 37 pazienti con mucormicosi (infezione provata o probabile) e successivamente è stata effettuata una analisi matched caso controllo con i casi presenti nel registro Fungiscope. I criteri di appaiamento dei casi erano: malattia grave (SNC o disseminata), malattia maligna ematologica e trattamento chirurgico entro 7 giorni da inizio terapia. L'esito primario era la mortalità per qualsiasi causa al giorno 42. I dati di mortalità al giorno 42 e 84 sono paragonabili a quelli riportati in letteratura per amfotericina B, il trattamento di riferimento per questa patologia. Anche l'analisi caso controllo mostra percentuali simili tra i bracci (isavuconazolo e casi di amfotericina B appaiati dal registro), e una maggiore maneggevolezza.

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

Il farmaco isavuconazolo è indicato negli adulti nel trattamento di “aspergillosi invasiva e mucormicosi in pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato”, disponibile come formulazione endovenosa e orale, che facilita la continuazione del trattamento a domicilio nelle terapie di lunga durata.

Nello studio che ne ha valutato l'efficacia nella aspergillosi invasiva, isavuconazolo si è dimostrato non inferiore a voriconazolo, terapia di riferimento per la patologia in oggetto, sull'esito primario mortalità per ogni causa al giorno 42.

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, il confronto tra i due farmaci risente del disegno dello studio, che prevedeva una dose fissa del voriconazolo, non adattata alle esigenze del paziente, diversamente da quanto si verifica nella pratica clinica.

Per la mucormicosi, patologia rara, è stato effettuato uno studio in aperto ad un solo braccio con isavuconazolo in 37 pazienti, di seguito appaiati in un disegno caso controllo con pazienti inseriti nel registro Fungiscope e prevalentemente in trattamento con amfotericina B, il trattamento standard per questa patologia.

Lo studio ha evidenziato esiti simili di isavuconazolo rispetto ad amfotericina B, sia come dati pubblicati in letteratura che come confronto indiretto con i casi del registro, con un profilo di tollerabilità in accordo con quanto già evidenziato nello studio di registrazione per l'aspergillosi invasiva.

La CRF quindi inserisce in Prontuario Terapeutico Regionale il farmaco isavuconazolo, per le indicazioni registrate con le seguenti considerazioni:

- **Aspergillosi invasiva (IA)**

Isavuconazolo può trovare indicazione come terapia alternativa in pazienti con aspergillosi invasiva che non tollerano il voriconazolo a causa di effetti indesiderati gravi (epatotossicità, reazioni cutanee o disturbi visivi), pur avendone ottimizzate le concentrazioni ematiche, o a causa del rilievo di un prolungamento dell'intervallo QT prima o durante la terapia con altro antimicotico e che possono beneficiare del trattamento orale.

Isavuconazolo può essere utilizzato anche in quei pazienti con IA che presentano una CrCl <50 mL/min e richiedono una terapia endovenosa, dal momento che la sua formulazione non contiene ciclodestrina.

- **Mucormicosi in pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato.**

Isavuconazolo appare efficace come terapia primaria e di salvataggio per i pazienti con mucormicosi anche se le evidenze provengono da uno studio su un piccolo numero di pazienti (n= 37) e da studi non comparativi. Quando l'isavuconazolo viene utilizzato come terapia primaria, i risultati appaiono simili a quelli ottenuti con amfotericina B. Considerati gli effetti collaterali dell'amfotericina B, la necessità della somministrazione ev, le limitate evidenze che sostengono l'utilizzo del posaconazolo in terapia primaria e l'impossibilità di utilizzarlo ev in pazienti con ridotta funzionalità renale, isavuconazolo può essere un'opzione nella terapia primaria di mucormicosi.

Bibliografia di riferimento

- [EPAR Isavuconazolo Cresemba®]
- [RCP Isavuconazolo Cresemba®]
- [Maertens JA et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2015]
- [Marty FM et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis 2015; 15: 828-837]

Allegato

Tabella 1 Studio Secure

	RCT (N=527) di fase III, doppio cieco, multicentrico. STUDIO DI NON INFERIORITA' vs VORICONAZOLO (margine di NON INFERIORITA': 10%) Randomizzazione 1:1. Analisi popolazione ITT (N= 516) e mITT (N=272) e myITT (N=231).
P	Criteri di inclusione: ≥ 18 anni, infezione fungina invasiva che risponde ai criteri di diagnosi certa, probabile o possibile causata da <i>Aspergillus</i> spp o altre specie funginee filamentose. Criteri di esclusione: disfunzione epatica (bilirubina ≥ 3 volte il limite di normalità, alanina transaminasi o aspartato transaminasi ≥ 5 xULN, cirrosi o insufficienza epatica cronica), insufficienza renale da moderata a grave (Cl creatinina <50 ml/min). Popolazione al baseline: 51 aa, maschi: 56-63%, fattori di rischio: malattie ematologiche maligne (82-86%), conto totale dei neutrofili <500/mm ³ , leucemia mieloide acuta: 38-49%, positività al test del galattomannano 35-36%. Patogeni responsabili: <i>Aspergillus</i> spp 34-30%, <i>A fumigatus</i> 22-16%, funghi filamentosi 10-12%.
I	Isavuconazolo (ITT 258, mITT 143, myITT 123). Schema: ev 200 mg 3 vv/die nei giorni 1 e 2 e poi 200 mg/die ev o os
C	Voriconazolo (ITT 258, mITT 129, myITT 108) Schema: 6 mg/Kg ev (2 vv/die) al giorno 1, seguiti da 4 mg/Kg ev (2 vv/die) al giorno 2, dal giorno 3 voriconazolo ev 4 mg/kg o os 200 mg (2 vv/die).
O	Esito 1rio: La mortalità per ogni causa dal giorno 1 al giorno 42 nella pop ITT Esiti 2ri: Risposta totale alla fine del trattamento nella pop mITT, la mortalità per ogni causa dal giorno 1 al giorno 84, risposta clinica, micologica e radiologica al giorno 42 e 82, sicurezza e tollerabilità.
T	Durata terapia: Durata massima 84 giorni (durata media nello studio è 45 gg per ISA e 47 gg per VOR)

Pop mITT= pop ITT con infezione fungina invasiva provata o probabile;

pop myITT sottinsieme della pop con infezione provata o probabile da *Aspergillus*

Tabella 1 a. Risultati_ Esito primario ed esiti secondari

	ISA (%)	VOR (%)	Diff. Aggiustata (95%CI)
Pop ITT	258	258	
Mortalità per tutte le cause, giorno 42	48 (19%)	52 (20%)	-1% (-7,8 a 5,7)
Morti	45 (17%)	50 (19%)	
Mortalità per tutte le cause, giorno 84	75 (29%)	80 (31%)	-1,4% (-9,2 a 6,3)
Morti	72 (28%)	75 (29%)	
DRC—Risposta (pop mITT)			
Overall alla visita EOT	143	129	
Successo	50 (35%)	47 (36%)	1,6% (-9,3 a 12,6)
Risposta clinica alla EOT	85/137	73/121	0,4% (-10,6 a 11,5)
Risposta micologica	54/143	53/129	3,8% (-7,4 a 15,19)
Risposta radiologica	41/141	42/127	5,7% (-4,9 a 16,3)