

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów zawierających ketokonazol do stosowania doustnego (patrz aneks I)

Pierwszej rejestracji ketokonazolu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej dokonano w grudniu 1980 r. Następnie zarejestrowano postaci farmaceutyczne do stosowania miejscowego, takie jak krem, maść lub szampon. Postacie te nie zostały uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

W Europie doustne postaci ketokonazolu są obecnie zatwierdzone w 20 państwach członkowskich, a także w Islandii i Norwegii. W kilku państwach członkowskich pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały wycofane przez podmiot odpowiedzialny z przyczyn komercyjnych i obecnie na terenie EOG dostępne są jedynie tabletki 200 mg. Ketokonazol w postaci zawiesiny doustnej 20 mg/ml oraz tabletek 100 mg został wycofany z obrotu we wszystkich państwach członkowskich EOG.

Na terenie UE wskazania do stosowania produktów zawierających ketokonazol zatwierdzone w poszczególnych państwach członkowskich są różne. Wskazania terapeutyczne wymienione w aktualnej wersji arkusza CCDS (ang. core company data sheet) produktu innowacyjnego są następujące:

zakażenia skóry, włosów i błon śluzowych wywołane przez dermatofity i/lub drożdże, których nie można leczyć miejscowo z powodu umiejscowienia lub nasilenia zmian bądź głębokiej infekcji skórnej;

- *dermatofitoza*
- *łupież pstry*
- *zapalenie mieszków włosowych wywołane przez grzyby z rodzaju Malassezia*
- *drożdżyca skóry*
- *przewlekła drożdżyca skóry i błon śluzowych*
- *drożdżyca jamy ustnej i gardła oraz przełyku*
- *przewlekła nawracająca drożdżyca pochwy*

układowe zakażenia grzybicze.

Ketokonazol nie przenika w znaczącej ilości do ośrodkowego układu nerwowego. W związku z tym nie należy go stosować doustnie w leczeniu grzybiczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

- *parakokcydiodomikoza*
- *histoplazmoza*
- *kokcydiodomikoza*
- *blastomykoza.*

Zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych są na ogół podobne w różnych państwach członkowskich i obejmują dawkę 200 mg/dobę, którą można zwiększyć do 400 mg w przypadku, gdy odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca. U dzieci zalecenia dotyczące dawkowania są również na ogół zbliżone i obejmują dawkę 100 mg/dobę u dzieci o wadze 15–30 kg oraz taką samą dawkę jak dla osób dorosłych u dzieci o wadze powyżej 30 kg.

Czas trwania leczenia wynosi od 5 kolejnych dni (drożdżyca pochwy) do 6 miesięcy w przypadku układowych zakażeń grzybiczych, takich jak parakokcydiodomikoza i histoplazmoza.

W 2011 r. właściwy organ krajowy Francji po przeprowadzeniu ponownej oceny stwierdził, że spontaniczne zgłoszenia oraz dane z piśmiennictwa wskazują, iż doustne stosowanie ketokonazolu jest związane z wysoką toksycznością względem wątroby. Ryzyko wydaje się większe niż w przypadku innych środków przeciwgrzybiczych.

Od 1985 do 2010 r. do francuskich regionalnych ośrodków nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgłoszono około stu przypadków zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przyjmowaniem doustnego ketokonazolu, w tym zapalenie wątroby BNO, toksyczne, cytolytyczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby oraz niewydolność wątroby.

Dodatkowo przegląd literatury wyłonił ponad 100 publikacji opisujących toksyczne działanie ketokonazolu względem wątroby. W przypadkach uszkodzenia ostrego dochodziło głównie do cytolizy mogącej prowadzić do ciężkich następstw, w tym konieczności przeszczepu wątroby. W niektórych przypadkach odnotowano dodatni wynik testu prowokacji. Według danych z piśmiennictwa odsetek uszkodzeń ostrych był zróżnicowany i wynosił od 1/2000 narażonych pacjentów do 12%.

Dodatkowo w oparciu o przegląd literatury stwierdzono, że ketokonazol wydaje się jedynym środkiem przeciwgrzybiczym związanym z występowaniem przewlekłego zapalenia wątroby oraz marskości wątroby.

W związku z powyższym w czerwcu 2011 r. francuska agencja ds. leków uznała stosunek korzyści do ryzyka stosowania doustnego ketokonazolu za niekorzystny i zawiesiła obowiązujące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we Francji, a także powiadomiła personel medyczny i opinię publiczną o swoich wnioskach. Jednocześnie w dniu 1 lipca 2011 r. Francja wszczęła procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami. Zwrócono się do CHMP o wydanie opinii, czy przyznane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających ketokonazol do stosowania doustnego i nazw produktów związanych powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane lub wycofane.

Bezpieczeństwo

W celu przeprowadzenia ogólnej oceny bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu poddano ocenie dane z badań przedklinicznych, klinicznych, spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, badań farmakoepidemiologicznych i opublikowanego piśmiennictwa. Szczególną uwagę zwrócono na kwestię hepatotoksyczności.

Wyniki nieklinicznych badań toksyczności wskazywały, że głównymi narządami docelowymi są wątroba i elementy układu dokrewnego. Podmiot odpowiedzialny dokonał obszernego omówienia mechanizmu hepatotoksyczności przy znaczącym wsparciu danych z piśmiennictwa z lat 1986–2007. Zidentyfikowano kilka potencjalnych mechanizmów toksyczności, jednak w dalszym ciągu występują pewne wątpliwości.

Bezpieczeństwo kliniczne stosowania doustnego ketokonazolu oceniono u 4735 uczestników 92 finansowanych przez firmę badań klinicznych ketokonazolu w tabletkach (lub zawiesinie), który podawano osobom z różnymi zakażeniami grzybiczymi lub zdrowym ochotnikom. W oparciu o tę analizę za pomocą estymacji punktowej współczynnika ryzyka, w ujęciu powszechnie stosowanych kategorii częstości występowania podawanych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), określono jako „częste” (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) przypadki jakichkolwiek nieprawidłowości w wynikach badania czynności wątroby, a jako „rzadkie” (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) — przypadki zapalenia wątroby i/lub żółtaczk.

Wyszukiwanie zbiorcze przeprowadzone na dzień 15 lipca 2011 r. i dotyczące zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych według preferowanych terminów (PT) MedDRA (wersja 14.0), wymienionych w standardowych zapytaniach słownika MedDRA (SMQ) jako „Zaburzenia wątroby” (zakres szeroki), wykazało 1512 przypadków, z których 1505 przypadków należało do podkategorii SMQ „Zaburzenia wątroby związane ze stosowaniem leków” (szeroko zakrojone wyszukiwanie z wykluczeniem zdarzeń

niezwiązanych ze stosowaniem leków, takich jak zdarzenia związane z chorobami wrodzonymi, zakażeniami, alkoholem i ciążą).

Na podstawie weryfikacji lekarskiej z wyodrębnionych 1505 przypadków 880 (58%) uznano za ciężkie, przy czym w 18 przypadkach zagrożenia życia nie wystąpiły żadne czynniki zakłócające, w związku z czym stanowią one dowód na rolę ketokonazolu jako czynnika sprawczego. Zgłoszono siedem przypadków śmiertelnych lub zagrażających życiu, do których doszło po 2006 r., czyli po aktualizacji arkusza CCDS uwzględniającej znaczące zmiany dotyczące hepatotoksyczności.

Częstość występowania reakcji objawowych ze strony wątroby w leczeniu doustnym ketokonazolem oszacowano w kilku badaniach epidemiologicznych jako wynoszącą od 1/10 000 do 1/15 000 pacjentów.

Przegląd publikacji oraz danych po wprowadzeniu produktu do obrotu, przekazanych przed podmiot odpowiedzialny, wykazał, że

- zgłaszano hepatotoksyczność ketokonazolu w dawce 200 mg/dobę (mediana), która jest zalecaną dawką dobową;

- w związku z doustnym stosowaniem ketokonazolu częstość występowania i nasilenie hepatotoksyczności są większe niż w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych stosowanych w leczeniu powierzchniowych, podskórnych i układowych zakażeń grzybiczych, występuje najwyższy surowy współczynnik zachorowalności na 10 000 pacjentów dotyczący ostrych uszkodzeń wątroby w porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi, a także dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby oraz marskości wątroby (Chien i wsp., 1997; Garcia i wsp., 1999);

- do pojawienia się hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem zazwyczaj dochodzi między 1. a 6. miesiącem od rozpoczęcia leczenia (55% przypadków z udokumentowaną datą pojawienia się choroby), ale zgłaszano także przypadki w czasie krótszym niż 1 miesiąc (w tym po kilku dniach) od rozpoczęcia leczenia (35% przypadków z udokumentowaną datą pojawienia się choroby).

Stwierdzono, że wyniki bieżącej analizy wszystkich przypadków potencjalnej hepatotoksyczności związanej z doustnym stosowaniem produktów leczniczych zawierających ketokonazol potwierdzają ryzyko wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności w związku z doustnym stosowaniem ketokonazolu, co najlepiej wykazano w ocenie przyczynowości śmiertelnych lub zagrażających życiu przypadków hepatotoksyczności.

Skuteczność

Podmiot odpowiedzialny przedłożył szczegółowe sprawozdanie, w którym zbadano skuteczność doustnego ketokonazolu w zatwierdzonym wskazaniu.

Zasadniczo badania kliniczne przedłożone w celu wykazania skuteczności doustnego ketokonazolu miały ograniczony zakres i nie zostały przeprowadzone zgodnie z obecnymi wytycznymi. Wagę problemu podkreśla fakt, iż ketokonazol nie był stosowany jako czynny produkt porównawczy w badaniach nowszych leków od 2001 r.

Dane dotyczące skuteczności ketokonazolu w leczeniu zapalenia mieszków włosowych wywołanego przez grzyby z rodzaju *Malassezia*, łupieżu pstrego, grzybicy skóry owłosionej głowy, grzybicy skóry owłosionej brody, grzybicy skóry gładkiej, grzybicy goleni, grzybicy stóp oraz grzybicy dłoni były ograniczone.

Zgromadzone dane były również niewystarczające do stwierdzenia lub wykluczenia korzyści ze stosowania jakiegokolwiek środka przeciwgrzybiczego w leczeniu drożdżycy, a dane z badań

dotyczących skuteczności ketokonazolu w leczeniu innych zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* były ograniczone.

Mając na uwadze poziom skuteczności oraz ograniczoną dystrybucję ketokonazolu w ośrodkowym układzie nerwowym, jego stosowanie w leczeniu grzybic układowych może narazić pacjentów na nieotrzymanie optymalnego leczenia w przełożeniu na wytyczne terapeutyczne.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował wycofanie wszystkich wskazań, w których wymagane jest przedłużone leczenie z zastosowaniem wyższych dawek, np. grzybic układowych wymagających leczenia przez 6 miesięcy lub dłużej, uwzględniając fakt, że hepatotoksyczność na ogół zgłaszano po intensywnym, skumulowanym narażeniu na ketokonazol, a także ograniczenie wskazań do zapalenia mieszków włosowych wywołanego przez grzyby z rodzaju *Malassezia*, grzybicy skóry owłosionej głowy oraz przewlekłej drożdżycy śluzówkowo-skórnej u pacjentów, u których rozwinęła się nietolerancja lub wystąpił brak odpowiedzi na leczenie alternatywnymi środkami przeciwgrzybiczymi stosowanymi doustnie i/lub dożylnie. W celu wykazania skuteczności ketokonazolu w tych wskazaniach podmiot odpowiedzialny przedstawił łącznie 40 przypadków: 19 przypadków w oparciu o wizyty kliniczne dwóch klinicystów, którzy prowadzili rejestr takich pacjentów, oraz 21 przypadków w oparciu o przegląd piśmiennictwa. Wszystkie z wyjątkiem 5 przypadków grzybicy skóry głowy (brak przypadków zapalenia mieszków włosowych wywołanego przez grzyby z rodzaju *Malassezia*) odpowiadały przewlekłej grzybicy śluzówkowo-skórnej (n=16). Ponadto przypadki te pochodziły ze starych publikacji (z lat 1980–1986), mimo że w leczeniu pacjentów na przestrzeni ponad 25 lat zaszły niewątpliwe zmiany. Należy zauważyć, że podczas gdy ketokonazol został wprowadzony do obrotu w 1982 r., flukonazol i itrakonazol zostały wprowadzone do obrotu dopiero w latach 90. XX w.

Stosunek korzyści do ryzyka

Potencjalna hepatotoksyczność jest typowa dla leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli i jest od dawna zgłaszana w związku ze stosowaniem ketokonazolu w wielu źródłach nieklinicznych i klinicznych.

Wyniki bieżącej analizy wszystkich przypadków potencjalnej hepatotoksyczności związanej z doustnym stosowaniem produktów leczniczych zawierających ketokonazol potwierdziły ryzyko wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności w związku z doustnym stosowaniem ketokonazolu, co najlepiej wykazano w ocenie przyczynowości śmiertelnych lub zagrażających życiu przypadków hepatotoksyczności.

Analiza wykazała też, że w związku z doustnym stosowaniem ketokonazolu występuje najwyższy surowy współczynnik zachorowalności na 10 000 pacjentów dotyczący ostrych uszkodzeń wątroby w porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi, a także dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby oraz marskości wątroby.

Mechanizm hepatotoksyczności ketokonazolu jest w dalszym ciągu niejasny. Ponieważ nie przedłożono wyników żadnych dodatkowych badań, na obecnym etapie nie można potwierdzić hipotezy, że wysoka skumulowana dawka ketokonazolu stanowi możliwy czynnik ryzyka wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności.

Podsumowując, choć hepatotoksyczność jest charakterystycznym skutkiem działania azoli, szczególnie niepokój budzi ilościowa i jakościowa charakterystyka hepatotoksyczności ketokonazolu.

Podmiot odpowiedzialny dokonał przeglądu korzyści i zagrożeń płynących ze zastosowania doustnego ketokonazolu w leczeniu dermatofitozy (grzybica skóry owłosionej głowy, grzybica skóry owłosionej brody, grzybica skóry gładkiej, grzybica goleni, grzybica stóp oraz grzybica dłoni), łupieżu pstrego, zapalenia mieszków włosowych wywołanego przez grzyby z rodzaju *Malassezia*, zakażeń wywołanych przez grzyby z rodzaju *Candida*, drożdżycy skórnej, przewlekłej drożdżycy śluzówkowo-skórnej, drożdżycy jamy ustnej i gardła, drożdżycy przełyku, przewlekłej nawracającej drożdżycy pochwy,

grzybic układowych (parakokcydiodomikoza, histoplazmoza, kokcydiodomikoza, blastomykoza) i stwierdził, że ketokonazol ma dopuszczalny profil bezpieczeństwa w przypadku stosowania w niskiej dawce przez krótki okres czasu w leczeniu łagodnych chorób, a jego stosowanie w wysokich dawkach przez dłuższy okres czasu jest uzasadnione jedynie w przypadku wysokiej skuteczności oraz gdy zachorowalność i śmiertelność danej choroby przewyższają ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności.

W celu zminimalizowania ryzyka podmiot odpowiedzialny zaproponował usunięcie wszystkich wskazań, w których wymagane jest przedłużone leczenie z zastosowaniem wyższych dawek, np. grzybic układowych wymagających leczenia przez 6 miesięcy lub dłużej, uwzględniając fakt, że hepatotoksyczność na ogół zgłaszano po intensywnym, skumulowanym narażeniu na ketokonazol, a także ograniczenie wskazań do zapalenia mieszków włosowych wywołanego przez grzyby z rodzaju *Malassezia*, grzybicy skóry owłosionej głowy oraz przewlekłej drożdżycy śluzówkowo-skórnej u pacjentów, u których rozwinęła się nietolerancja lub wystąpił brak odpowiedzi na leczenie alternatywnymi środkami przeciwgrzybiczymi stosowanymi doustnie i/lub dożylnie.

Do innych zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny działań służących zminimalizowaniu ryzyka należy ograniczenie przepisywania ketokonazolu do lekarzy z doświadczeniem w leczeniu rzadkich skórnych zakażeń grzybiczych oraz rzadkich postaci często występujących grzybic, ograniczenie stosowania do krótkich okresów leczenia oraz leczenia jedynie podatnych patogenów sprawczych (*Candida*), a także rozszerzona akcja informacyjna dotycząca zagrożeń.

Po rozważeniu danych dostarczonych przed podmiot odpowiedzialny CHMP wyraził opinię, że zaproponowane środki służące zminimalizowaniu ryzyka nie są wystarczające, aby zmniejszyć ryzyko do dopuszczalnego poziomu, biorąc pod uwagę wprowadzone już wcześniej ograniczenia i wydane ostrzeżenia. Uznano także, że brak jest dostatecznych argumentów na ograniczenie stosowania leku.

Na wniosek CHMP w dniu 3 września 2012 r. odbyło się posiedzenie naukowej grupy doradczej ds. zakażeń. Ekspertcy mieli omówić, czy istnieją jakiegokolwiek ograniczone wskazania, w których stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku byłby korzystny, biorąc pod uwagę dostępne obecnie inne metody leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem ograniczonego wskazania zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny. Ekspertcy jednogłośnie uznali, że nie istnieją dowody naukowe, które uzasadniałyby zmienione wskazanie zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny.

Naukowa grupa doradcza wyraziła opinię, iż brak jest danych potwierdzających skuteczność ketokonazolu w przypadku, gdy inne metody leczenia (w tym z użyciem innych azoli) okazały się nieskuteczne lub stwierdzono oporność na leczenie. Grupa stwierdziła wręcz, że nowsze leki przeciwgrzybicze do stosowania układowego powinny być skuteczniejsze od ketokonazolu. Dodatkowo eksperci nie byli w stanie dostrzec użyteczności ketokonazolu w przypadku wykrycia oporności na leki z tej grupy z powodu częstego występowania oporności krzyżowej, a także braku dowodów na potencjalną wrażliwość na ketokonazol w sytuacji wystąpienia oporności na inne leki z grupy azoli. Ponadto testy wrażliwości na ketokonazol nie są dostępne w obrocie.

Grupa uznała także, że profil farmakokinetyczny/farmakodynamiczny ketokonazolu wskazuje na podobne ograniczenia jak w przypadku innych układowych metod leczenia grzybic (tj. ograniczone wchłanianie i dystrybucję), a profil interakcji między lekami może być jeszcze bardziej niekorzystny.

Wszyscy eksperci zgodzili się, że profil bezpieczeństwa ketokonazolu jest gorszy niż innych leków stosowanych w układowym leczeniu grzybic i nie ma dowodów na to, że stanowiłby właściwą opcję w przypadku nietolerancji innych azoli. Grupa uznała także, że ketokonazol mógłby potencjalnie być stosowany jako ostatnia opcja terapeutyczna w bardzo rzadkich przypadkach. Jednak eksperci uznali jednomyślnie, że są to przypadki niepotwierdzone i nie istnieją dowody naukowe na poparcie tego stanowiska. Dodatkowo zastosowanie ketokonazolu w tych przypadkach prawdopodobnie wymagałoby

długotrwałego lub powtórnego leczenia, co z uwagi na profil hepatotoksyczności tego związku budziłoby obawy.

Choć doceniono wysiłki firmy mające na celu uzasadnienie stosowania ketokonazolu, obok innych azoli, w leczeniu doraźnym powierzchniowych zakażeń grzybiczych, liczba takich przypadków była ograniczona i nie mogła w wystarczający sposób dowieść korzyści ze stosowania leku w leczeniu doraźnym, co postulowała firma.

Dodatkowo zaproponowane wskazania dotyczą powierzchniowych zakażeń grzybiczych, które są ograniczone głównie do powierzchni skóry (oraz błon śluzowych w przypadku przewlekłej drożdżycy śluzówkowo-skórnej) i choć obciążenie społeczne / dyskomfort pacjentów w tego typu zakażeniach jest niezaprzeczalny, ich na ogół łagodną postać należy przeciwstawić poziomowi hepatotoksyczności leku.

Uwzględniając wszystkie powyższe czynniki CHMP uznał, że nie istnieją sytuacje, w których narażenie pacjenta na poziom hepatotoksyczności doustnych postaci ketokonazolu byłoby uzasadnione.

Wniosek ogólny

Komitet nie zidentyfikował przypadków zakażenia grzybiczego, w których poziom hepatotoksyczności leku byłby równoważony właściwie udowodnioną korzyścią, i dlatego uznał, że korzyści ze stosowania doustnego ketokonazolu w leczeniu wszystkich wskazań przeciwgrzybiczych wymienionych powyżej nie przewyższają ryzyka.

W oparciu o te wnioski Komitet zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów zawierających ketokonazol do stosowania doustnego.

Rozbieżne stanowiska przedstawiono w aneksie III.

Podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą leku produktów zawierających ketokonazol do stosowania doustnego;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków zawierających ketokonazol do stosowania doustnego, a w szczególności danych dotyczących ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności, przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na piśmie oraz w formie wyjaśnień ustnych;
- Komitet uznał, że dostępne dane z badań przedklinicznych, klinicznych, spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, badań farmakoepidemiologicznych i opublikowanego piśmiennictwa wykazały, że doustne stosowanie produktów zawierających ketokonazol jest związane z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności, co najlepiej wykazano w ocenie przyczynowości śmiertelnych lub zagrażających życiu przypadków hepatotoksyczności;
- Komitet nie zidentyfikował przypadków zakażenia grzybiczego, w których poziom hepatotoksyczności leku byłby równoważony właściwie udowodnioną korzyścią, i zauważył, że obecnie dostępne są inne metody leczenia zakażeń grzybiczych;
- Komitet uznał, że żadne działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie są wystarczające, aby zmniejszyć ryzyko związane z doustnym stosowaniem ketokonazolu w leczeniu grzybic do dopuszczalnego poziomu;

w konsekwencji Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka doustnego stosowania produktów zawierających ketokonazol w leczeniu zakażeń grzybiczych jest niekorzystny.

W związku z tym zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE CHMP zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w aneksie I.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w aneksie III.