



**mgr farm., lic. fil. Damian Świeczkowski**

**Leki sfałszowane, wstrzymane i wycofane z obrotu w opinii  
pacjentów z rozpoznaną chorobą przewlekłą, ze  
szczególnym uwzględnieniem pacjentów z chorobą  
sercowo-naczyniową**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**I Katedra i Klinika Kardiologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Kierownik Katedry i Zakładu:**  
prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

**Promotor pracy:**  
prof. dr hab. n. med. Miłosz J. Jaguszewski

**Gdańsk 2021**

Rozprawę tę dedykuję oraz składam szczególne słowa wdzięczności i podziękowania moim Rodzicom – Grażynie i Kazimierzowi Świeczkowskim – za wiarę we mnie i wsparcie w każdej chwili zwątpienia.

Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi – Panu prof. dr. hab. n. med. Miłoszowi Jarosławowi Jaguszewskiemu – za udzielone wsparcie, życzliwość, niewyczerpaną cierpliwość oraz opiekę naukową w trakcie powstawania rozprawy doktorskiej.

# **Spis treści**

Spis treści .....	3
I. Wstęp .....	4
1. Leki sfałszowane – zarys pojęcia .....	4
2. Dyrektywa ds. leków sfałszowanych .....	5
3. Wstrzymania i wycofania z obrotu produktów leczniczych .....	6
II. Cele pracy .....	8
III. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy .....	9
IV. Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy .....	11
Omówienie publikacji nr 1 .....	11
Omówienie publikacji nr 2 .....	12
Omówienie publikacji nr 3 .....	13
Omówienie publikacji nr 4 .....	13
Omówienie publikacji nr 5 .....	14
V. Wnioski .....	15
VI. Lista skrótów .....	16
VII. Summary .....	17
VIII. Streszczenie .....	21
IX. Załączniki .....	25
1. Artykuły włączone do pracy doktorskiej .....	25
X. Bibliografia .....	26

# I. Wstęp

## 1. Leki sfałszowane – zarys pojęcia

Chociaż próba jednoznacznego zdefiniowania tego, czym są leki sfałszowane, może stanowić pewne wyzwanie z uwagi na mnogość definicji, to nie ulega wątpliwości, że zjawisko to jest istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa pacjentów, a szerzej globalnej polityki lekowej [1,2]. Liczne przykłady zastosowania w lecznictwie leków sfałszowanych, zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się, pokazują, że skala zjawiska jest nadal mało poznana, i to głównie w odniesieniu do nielegalnej dystrybucji, z pominięciem obecności sfałszowanych produktów leczniczych w legalnym łańcuchu dostaw [3,4]. Zwalczanie dystrybucji sfałszowanych produktów leczniczych musi być prowadzone na poziomie międzynarodowym i wymaga ścisłej współpracy wszystkich stron rynku farmaceutycznego [5]. Definicja Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wskazuje, że leki sfałszowane to te, które nie są zarejestrowane w kraju dystrybucji, a zostały wprowadzone do obrotu nielegalnie, oraz produkty lecznicze, które zastały zaprojektowane i wyprodukowane tak, aby intencjonalnie imitować niesfałszowany produkt leczniczy – a samo zafałszowanie może dotyczyć zarówno substancji aktywnych czy pomocniczych, jak i historii pochodzenia (kraju produkcji, czy też siedziby podmiotu odpowiedzialnego) [6,7]. Wielowymiarowe podejście WHO do tego zjawiska w pełni podsumowuje akronim SSFFC, tj. i) *substandard* – produkty lecznicze niespełniające wymagań jakościowych; ii) *spurious* – produkty wyprodukowane po to, aby imitować produkty oryginalne (termin używany w krajach azjatyckich); iii) *falsely labelled* – produkty niewłaściwie oznaczone – fałszowanie dotyczy najczęściej zewnętrznego opakowania produktu leczniczego bądź ulotki dołączonej do leku; iv) *falsified* – leki sfałszowane w klasycznym rozumieniu tego pojęcia (patrz wyżej); v) *counterfeit* – leki wprowadzone do obrotu z pogwałceniem prawa ochrony własności intelektualnej [8]. To ostatnie pojęcie bywa również stosowane w szerszym kontekście w prawie amerykańskim [9].

Samo zjawisko fałszowania leków, poza obszarem prawnym, może stanowić przedmiot refleksji socjologicznej. Sposób postrzegania przez pacjentów zjawiska leków sfałszowanych może prowadzić do zmiany stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, czy szerzej decydować o zmniejszeniu poziomu zaufania wobec farmakoterapii [10]. Ten obszar refleksji pozostaje zbadany w niewielkim stopniu, naprzeciw czemu wychodzi niniejsza rozprawa doktorska. W istocie, na podstawie dotychczasowej analizy naukowej możemy stwierdzić, że

sprzedaż leków przez Internet, nawet z legalnego źródła, wiąże się – zdaniem respondentów – ze zwiększym ryzykiem nabycia sfałszowanego produktu leczniczego [11,12]. Inne obszary stanowią w mniejszym stopniu poznane zagadnienie.

## **2. Dyrektywa ds. leków sfałszowanych**

Dyrektyna ds. leków sfałszowanych (ang. *The Falsified Medicines Directive*, FMD), tj. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/62/UE z dnia 8 czerwca 2011 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – w zakresie zapobiegania wprowadzaniu sfałszowanych produktów leczniczych do legalnego łańcucha dystrybucji, wraz z aktami delegowanymi (Rozporządzenie delegowane Komisji UE 2016/161 z dnia 2 października 2015 r. uzupełniające dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady przez określenie szczegółowych zasad dotyczących zabezpieczeń umieszczanych na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi) stanowią kluczowe akty prawne, których celem jest wspólnotowa walka ze zjawiskiem obecności sfałszowanych produktów leczniczych w legalnym łańcuchu dystrybucji. Z punktu widzenia praktyki aptecznej kluczową zmianą jest weryfikacja autentyczności produktu leczniczego następująca w momencie dyspensowania produktu leczniczego przez personel fachowy w aptece. W celu umożliwienia autentyfikacji (weryfikacji autentyczności) przepisy unijne wprowadziły następujące zmiany w odniesieniu do opakowań produktów leczniczych: i) element uniemożliwiający naruszenie opakowania/element wskazujący na otwarcie opakowania (ang. *anti-tampering devices*, ATD); oraz ii) unikatowy identyfikator (ang. *unique identifier*, UI) w postaci kodu 2D zawierający szczegółowe informacje na temat produktu leczniczego [13]. Dyrektywa wprowadza również definicję sfałszowanego produktu leczniczego stosowaną w krajach członkowskich Unii Europejskiej (UE), w tym w Polsce: sfałszowany produkt leczniczy to lek, który „został fałszywie przedstawiony w zakresie: a) tożsamości produktu, w tym jego opakowania, etykiety, nazwy lub składu w odniesieniu do jakichkolwiek składników, w tym substancji pomocniczych, oraz mocy tych składników, b) jego pochodzenia, w tym jego wytwórcy, kraju wytworzenia, kraju pochodzenia lub podmiotu odpowiedzialnego, lub c) jego historii, w tym danych i dokumentów dotyczących wykorzystanych kanałów dystrybucji” (Ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, Dz.U. 2001 Nr 126, poz. 1381 wraz z późn. zm.) [14]. Wprowadzenie autentyfikacji (zwanej również serializacją) wiązało się z poszerzeniem obowiązków personelu

aptek, a także stanowiło wyzwanie logistyczne, szczególnie w zakresie rozbudowy zaplecza informatycznego, zarówno z punktu widzenia organów tworzących centralne repozytoria, jak i aptek ogólnodostępnych [15]. Wprowadzenie opisanych powyżej rozwiązań możliwe jest dzięki utworzeniu Europejskiej Organizacji Weryfikacji Autentyczności leków (ang. *European Medicines Verification Organisation*, EMVO) oraz jej narodowych odpowiedników, w przypadku Polski – Krajowej Organizacji Weryfikacji Autentyczności Leków (KOWAL).

### ***3. Wstrzymania i wycofania z obrotu produktów leczniczych***

Produkty lecznicze wprowadzone do obrotu podlegają rutynowej kontroli jakości. Produkty niespełniające wymagań jakościowych mogą zostać, na podstawie decyzji wydanej przez Państwową Inspekcję Farmaceutyczną (PIF), wstrzymane bądź wycofane z obrotu. Ponadto osoby i podmioty wskazane w prawie zobowiązane są do powiadomienia wojewódzkiego inspektora farmaceutycznego o podejrzeniu, że produkt leczniczy nie spełnia norm jakościowych, i zabezpieczenia wskazanej partii leku do czasu podjęcia decyzji przez PIF. Zgłoszenia podejrzenia dokonywać może m.in. lekarz, pielęgniarka, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, czy też przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, jak również kierownik apteki. Po wykonaniu dalszych badań laboratoryjnych i obserwacji wstrzymanych serii produkt leczniczy, który nie spełnia wymagań jakościowych, zostaje wycofany z obrotu. Następnie zostaje zwrócony do hurtowni farmaceutycznej, z której dana seria została zakupiona. Odpowiednie protokoły, opisane szczegółowo w prawie, muszą zostać sporządzone i przechowywane odpowiednio w aptece, hurtowni bądź siedzibie podmiotu odpowiedzialnego [16,17,18].

W kontekście wstrzymania i wycofania z obrotu produktów leczniczych przywołać należy liczne przypadki wycofania produktów leczniczych zawierających walsartan, które latem 2018 roku wywołały szerokie zainteresowanie mediów i w konsekwencji doprowadziły do istotnych braków leków w aptekach ogólnodostępnych (tzw. afera walsartanowa) [19,20]. Wycofaniu podlegały produkty lecznicze wprowadzone do lecznictwa przez różne podmioty odpowiedzialne, obok produktów zawierających sam walsartan były również preparaty złożone z walsartanem (ang. *Fixed Dose Combination*, FDC) [21]. Przyczyną wycofań było stwierdzenie zanieczyszczenia substancji aktywnej (*Valsartanum*) potencjalnie rakotwórczymi

i hepatotoksycznymi nitrozoaminami (głównie N-nitrozodimetyloaminą, NDMA). Skażenie dotyczyło również produktów zawierających losartan i irbesartan, choć przypadki te nie były tak szeroko dyskutowane w mediach. Według Tatarkiewicza i Bujalskiej-Zadrożnej, przyczyną powstania zanieczyszczenia była nieintencjonalna i nieprzemyślana modyfikacja procesu syntezy chemicznej elementu cząsteczki większości sartanów. Zanieczyszczona substancja aktywna w przeważającej części była produkowana w Chinach, w mniejszej ilości w Indiach [22]. Zanieczyszczenie nitrozoaminami było również przyczyną wycofania z rynku produktów leczniczych zawierających ranitydynę. Sytuacja ta została szeroko opisana w mediach. Warto podkreślić, że w przeciwieństwie do poprzednio wspomnianych formulacji produkty lecznicze zawierające ranitydynę są w dużej mierze dostępne dla pacjentów bez recepty (ang. *over-the-counter*, OTC) [23,24].

## **II. Cele pracy**

1. Poznanie perspektywy pacjentów z rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej na zjawisko fałszowania produktów leczniczych i porównanie jej z punktem widzenia pacjentów niechorujących przewlekle.
2. Wykazanie, że częstość wyszukiwania fraz związanych z wycofaniem produktów leczniczych zawierających walsartan („walsartan wycofany”, „dyrektywa fałszywkowa”) w okresie masowego wycofywania walsartanu jest większa niż w pozostałych okresach analizowanego przedziału czasowego (od 1 lipca 2018 r. do 22 września 2019 r.), a w konsekwencji wykazanie, że narzędzie *Google Trends* jest wykorzystywane przez pacjentów jako źródło informacji na temat wstrzymanych i wycofanych produktów leczniczych.
3. Poznanie perspektywy użytkowników Internetu na masowe wycofanie produktów leczniczych zawierających walsartan („afera walsartanowa”) w oparciu o posty umieszczone na ogólnodostępnych forach internetowych.

Praca ma ponadto charakter edukacyjny, ponieważ pośrednio przyczynia się do poprawy wiedzy pacjentów na temat leków sfałszowanych. Warto też podkreślić, że wyniki pracy należy rozumieć w kontekście ochrony zdrowia publicznego i wyzwań, jakie stoją przed osobami i instytucjami odpowiedzialnymi za kształtowanie i prowadzenie polityki lekowej, zarówno w skali krajowej, jak i globalnej.

W pracy zastosowano triangulację, rozumianą na potrzeby niniejszej pracy jako metodę stosowaną w naukach społecznych polegającą na łączeniu różnych metod badawczych w celu zbadania określonego zjawiska społecznego (triangulacja metod), tj. łączenie badań ilościowych i jakościowych [25].

### **III. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy**

1. **Damian Świeczkowski**, Szymon Zdanowski, Piotr Merks, Miłosz Jarosław Jaguszewski. Leki sfałszowane jako wyzwanie dla zdrowia publicznego – próba definicji pojęcia i skali zjawiska na świecie oraz ujęcie prawne i socjologiczne. *Farm Pol*, 2019, 75(11): 617–622. DOI: 10.32383/farmpol/115755.

Autor korespondencyjny: **Damian Świeczkowski**

Impact Factor: 0; MNiSW: 20 punktów

\*\*\*

2. **Damian Świeczkowski**, Szymon Zdanowski, Piotr Merks, Miłosz Jaguszewski. Falsified drugs in the opinion of patients diagnosed with cardiovascular diseases – nationwide and cross-sectional study on the example of EU-member country. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 3823. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073823>

Autor korespondencyjny: **Miłosz Jaguszewski**

Impact Factor: 2,849; MNiSW: MNiSW: 70 punktów

\*\*\*

3. **Damian Świeczkowski**, Szymon Zdanowski, Piotr Merks, Łukasz Szarpak, Régis Vaillancourt, Milosz J. Jaguszewski. The plaque of unwanted drug recalls and the pandemic of falsified medications in cardiovascular medicine as a threat to patient safety and global public health – a brief review. *Cardiol J.* Ahead of print.

Autor korespondencyjny: **Damian Świeczkowski**

Impact Factor: 1,669; MNiSW: 40 punktów

\*\*\*

4. **Damian Świeczkowski**, Piotr Merks, Szymon Zdanowski, Miłosz Jarosław Jaguszewski. Internet jako źródło informacji dla polskich pacjentów na temat leków wstrzymanych i wycofanych z obrotu na przykładzie produktów leczniczych zawierających valsartan – analiza z wykorzystaniem Google Trends. Farm Pol, 2019, 75(10): 531–535. DOI: 10.32383/farmpol/115156.

Autor korespondencyjny: **Damian Świeczkowski**

Impact Factor: 0; MNiSW: 20 punktów

\*\*\*

5. **Damian Świeczkowski**, Piotr Merks, Miłosz J. Jaguszewski. The recall based on a temporary safety of drugs containing valsartan in the opinion of Internet users – qualitative analysis of opinions posted on Internet forums – an exploratory study. Journal of Health Policy & Outcomes Research.

Autor korespondencyjny: **Damian Świeczkowski**

Impact Factor: 0; MNiSW: 20 punktów

Łączna punktacja:

- Impact Factor 4,518
- MNiSW: 170 punktów.

## **IV. Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy**

Rozprawa doktorska składa się z prac oryginalnych (publikacje nr 2, 4, 5) oraz prac o charakterze poglądowym (publikacje nr 1 i 3). Tematycznie są to prace spójne i dotyczą dwóch zagadnień będących przedmiotem rozprawy doktorskiej: i) sfałszowanych produktów leczniczych w klasycznym ujęciu (publikacje nr 1 i 2); oraz ii) produktów leczniczych wstrzymanych oraz wycofanych z obrotu (publikacje nr 3, 4, 5). W obu zagadnieniach skupiono się na lekach stosowanych w chorobach sercowo-naczyniowych, co jest szczególnie widoczne w przypadku publikacji dotyczących leków wycofanych z obrotu (tzw. afera walsartanowa) oraz wiąże się z przeprowadzeniem badania opisanego w publikacji nr 2 wśród pacjentów z rozpoznana chorobą sercowo-naczyniową, którego celem było poznanie perspektywy respondentów na zjawisko fałszowania leków.

### **Omówienie publikacji nr 1**

W pierwszej pracy poglądowej włączonej do niniejszej rozprawy doktorskiej dokonano próby zdefiniowania pojęcia „lek sfałszowany”. W artykule skupiono się na definicji ustawowej, wprost zaczerpniętej z Ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.), podkreślając jednocześnie, że definicja ta jest w pełni zharmonizowana z ustawodawstwem unijnym. Istotne jest również wskazanie różnicy między *counterfeit medicines* a *falsified medicines*. W pracy opisano też podstawowe założenia Dyrektywy ds. leków sfałszowanych (dyrektywy „antyfałszywkowej”) z jej implikacjami dla rzeczywistej praktyki aptecznej oraz łańcucha dystrybucji leków. Usługa serializacji (weryfikacji autentyczności produktu leczniczego) dokonywana podczas dyspensowania produktu leczniczego w aptekach ogólnodostępnych wpisuje się w rolę apteki jako placówki ochrony zdrowia publicznego, a sama usługa może być traktowana jako element opieki farmaceutycznej. W pracy wskazano liczne przypadki zidentyfikowanych leków sfałszowanych, obecnych w legalnym łańcuchu dystrybucji, podkreślając globalny charakter tego zjawiska. Podjęto również próbę podsumowania zjawiska fałszowania leków jako fenomenu społecznego i obiektu badań socjologicznych, głównie z obszaru farmacji społecznej.

## **Omówienie publikacji nr 2**

Publikacja przedstawia badanie, w którym zastosowano podejście ilościowe w postaci techniki wywiadów CATI (ang. *Computer-Assisted Telephone Interviewing*, czyli wspomaganego komputerowo wywiadu telefonicznego). Wywiady telefoniczne zrealizowano z udziałem następujących grup respondentów: i) osoby, które zadeklarowały, że chorują na chorobę sercowo-naczyniową (800 respondentów – grupa badana), ii) osoby, które zadeklarowały, że nie chorują przewlekle (400 respondentów – grupa kontrolna). Do badania włączono pacjentów poniżej 50. roku życia uzyskując reprezentatywność grup badanych względem populacji polskiej pod kątem: płci, wieku oraz miejsca zamieszkania.

W niniejszym badaniu zastosowano statystykę opisową, a także parametryczne i nieparametryczne testy statystyczne. Pacjentów podzielono na grupy ze względu na rodzaj udzielonej odpowiedzi i zbudowano modele za pomocą regresji logistycznej, gdzie zmienną objaśnianą była grupa (1 – pacjenci, którzy udzielili odpowiedzi wskazującej na posiadanie wiedzy; 0 – pozostali), zmiennymi objaśniającymi zaś zmienne metryczne (wiek, płeć, wykształcenie [zagregowano grupy „gimnazjalne i poniżej” oraz „zasadnicze zawodowe”], sytuacja finansowa), a także informacje na temat przewlekłych chorób pacjenta (choroby układu krążenia [choroba wieńcowa lub niewydolność serca], nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) i informacja o hospitalizacji z powodu bólu w klatce piersiowej lub zawału serca w okresie ostatnich 12 miesięcy. Podczas tworzenia modeli skorzystano z regresji krokowej wstępnej.

Zdecydowana większość ankietowanych zgodziła się ze stwierdzeniem, że apteki są jedynym miejscem, które zapewniają bezpieczeństwo zakupu leku i gwarancję, że lek nie został sfałszowany (67,01% respondentów grupy badanej oraz 65,25% respondentów grupy kontrolnej). Większość respondentów była przekonana, że kupowanie leków przez Internet związane jest z większym ryzykiem nabycia produktów sfałszowanych (zdecydowanie się zgadzam, zgadzam się - 80,63% respondentów grupy badanej i 80,25% respondentów grupy kontrolnej). Podsumowując wyniki dla całego kwestionariusza, uzyskano model, w którym zmienne „choroby układu krążenia” oraz „zła sytuacja finansowa” wpływały w sposób istotny na wiedzę respondentów na temat leków sfałszowanych ( $p<0,05$ ). Każdy z tych czynników istotnie zmniejszał szansę na to, że pacjenci posiadali dużą wiedzę na temat leków sfałszowanych, odpowiednio: OR = 0,64 i OR = 0,58.

## **Omówienie publikacji nr 3**

Publikacja nr 3 jest pracą poglądową. Głównym jej celem jest pokazanie licznych przypadków wycofania produktów leczniczych, szczególnie na przykładzie leków stosowanych w farmakoterapii chorób sercowo-naczyniowych, jako zagrożenia dla zdrowia publicznego i stabilności polityki lekowej. Wstrzymania oraz wycofania produktów leczniczych zostały przedstawione jako efektywne narzędzie zapewnienia bezpieczeństwa farmakoterapii w kontekście jakości leku. W pracy rozróżniono również dwa rodzaje wycofań produktów leczniczych. Wycofania z rynku w oparciu o badania naukowe, w tym badania farmakoepidemiologiczne – w szczególności obserwacje bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu leku do powszechnego stosowania, mające miejsce wtedy, gdy aktualne dowody naukowe nie przemawiają za dalszym stosowaniem leku w lecznictwie, jak miało to miejsce w przypadku waldekoksybu (*drug withdrawal*). Drugim rodzajem wycofań produktów leczniczych są te, które wynikają z niespełnienia norm jakościowych, tak jak to miało miejsce w przypadku, np. walsartanu (*drug recall*). „Afera walsartanowa” została omówiona wieloaspektowo – od przyczyn, przez reakcje agencji rejestrujących, aż po przekaz medialny towarzyszący licznym wycofaniom. W pracy opisano również zjawisko fałszowania produktów leczniczych, głównie w kontekście podstawowych definicji zaproponowanych przez WHO czy ustawodawstwo unijne. Wskazano również przypadki zafałszowania leków na przykładzie produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych.

## **Omówienie publikacji nr 4**

Badanie jest przykładem analizy tendencji z wykorzystaniem narzędzia Google Trends. W celu udzielenia odpowiedzi na postawione pytania badawcze (patrz cele pracy) przeprowadzono analizy statystyczne z wykorzystaniem testu Poissona. Za próg istotności uznano  $\alpha = 0,05$ . Do analiz wybrano dwie frazy wyszukiwania: „walsartan wycofany” oraz „dyrektywa fałszywkowa”. Prześledzonoczęstość ich wyszukiwania w okresie od 1 lipca 2018 r. do 22 września 2019 r. Data początkowa (1 lipca 2018 r.) wiąże się z rozpoczęciem wstrzymań i wycofań produktów leczniczych zawierających walsartan z polskiego rynku. W badanym okresie wyróżniono przedziały czasowe, w których nastąpiło masowe wycofywanie walsartanu z rynku: 1–14 lipca 2018 r., 14–30 listopada 2018 r., 14–30 grudnia 2018 r. oraz 1–14 czerwca 2019 r. (na podstawie doniesień medialnych i decyzji odpowiednich instytucji). Porównano je z pozostałymi tygodniami w badanym okresie. Badanie zostało oparte na danych kierowanych do wyszukiwarki Google z terenu Polski. W przypadku frazy „walsartan wycofany”

zaobserwowano częstotliwość wyszukiwania w okresie wycofywania walsartanu na poziomie  $\lambda_1 = 1,69$  (1,56–1,83), zaś w pozostałym okresie  $\lambda_2 = 0,52$  (0,48–0,56). Stosunek częstotliwości wyniósł  $\lambda_1/\lambda_2 = 3,25$  (2,62–3,03;  $p < 0,001$ ). Oznacza to, że w okresie wycofywania walsartanu z rynku ponad trzy razy częściej wyszukiwano frazę „walsartan wycofany” niż w pozostałym czasie. W przypadku frazy „dyrektywa fałszywkowa” zaobserwowano częstotliwość wyszukiwania w okresie wycofywania walsartanu na poziomie  $\lambda_1 = 6,33$  (6,07–6,58), zaś w pozostałym okresie  $\lambda_2 = 3,15$  (3,06–3,25). Stosunek częstotliwości wyniósł  $\lambda_1/\lambda_2 = 2,01$  (1,82–2,22;  $p < 0,001$ ). Oznacza to, że w okresie wycofywania walsartanu z rynku ponad dwa razy częściej wyszukiwano frazę „dyrektywa fałszywkowa” niż w pozostałym czasie.

## **Omówienie publikacji nr 5**

Publikacja nr 5 opisuje badanie jakościowe. Analizie tematycznej (*thematic analysis*) poddano posty publikowane na forach internetowych. Posty były zbierane do momentu osiągnięcia tzw. teoretycznego nasycenia budowanych kategorii (*theoretical saturation*) oraz z wykorzystaniem metody (strategii) permanentnego (ciągłego) porównania (*constant comparative analysis/approach*). Podstawowe założenia metodologiczne badania są zgodne z podejściem najczęściej proponowanym w badaniach jakościowych, tj. mają charakter empiryczny i oparte są na strategii indukcyjnej. Główny badacz (DŚ) prowadził badanie bez wstępnych założeń, co pozwala (wraz z wyżej wymienionymi aspektami) odnaleźć w badaniu pewne cechy teorii ugruntowanej (*grounded theory*).

Tak zaproponowana analiza doprowadziła do wyłonienia się z materiału badawczego trzech tematów (*theme*): i) wpływu wycofanych leków na stan zdrowia, ii) odpowiedzialności przemysłu farmaceutycznego i strony rządowej (co w szerszym kontekście można utożsamiać z odpowiedzialnością polityczną), iii) kwestii (reperkusji) prawnych powstały po wprowadzeniu leków o niedostatecznej jakości do lecznictwa. Posty były często silnie nacechowane emocjonalnie, co może wskazywać na to, że wycofanie tak dużej liczby produktów leczniczych może wpływać na zaufanie pacjentów co do bezpieczeństwa farmakoterapii. Znajduje to poniekąd odzwierciedlenie z wyłanianych podczas analizy kodów i kategorii. Badanie ma liczne ograniczenia wynikające zarówno z zastosowanej metodologii (podejścia) jakościowego, jak i z charakteru materiału badawczego (postów internetowych).

## **V. Wnioski**

Leki sfałszowane, wstrzymane oraz wycofane z obrotu są istotnym wyzwaniem dla polityki lekowej w kontekście zarówno krajowym, jak i globalnej odpowiedzialności za bezpieczeństwo farmakoterapii. Badania przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej pokazują, że pacjenci dostrzegają zarówno zjawisko fałszowania produktów leczniczych, jak i masowe wycofanie leków z rynku na skutek niespełniania norm jakościowych. Wydaje się jednak, że wiedza pacjentów na temat sfałszowanych produktów leczniczych jest niesatisfakcjonująca. Warto podkreślić, że respondenci uznali apteki za jedyne miejsce, które zapewnia bezpieczeństwo zakupu i gwarancję, że lek nie został sfałszowany, oraz że kupowanie leków przez Internet związane jest z większym ryzykiem nabycia leku sfałszowanego. Internet, szerzej przestrzeń wirtualna, jest miejscem nie tylko szukania wiedzy na temat wyżej wymienionych zjawisk, ale również dzielenia się z innymi swoją opinią na temat wstrzymania i wycofania produktów leczniczych z rynku. Z badania wynikającego konieczność prowadzenia edukacji pacjentów skierowanej na wzmacnianie zaufania co do bezpieczeństwa i zasadności farmakoterapii oraz dalszego minimalizowania ryzyka związanego z zakupem produktów leczniczych przez Internet oraz z nielegalnych źródeł. Pomocna może być tutaj opieka farmaceutyczna i jej walor edukacyjny.

## **VI. Lista skrótów**

ATD – anti-tampering devices

CATI – computer-assisted telephone interviewing

EMA – European Medicines Agency

EMVO – European Medicines Verification Organization

KOWAL – Krajowa Organizacja Weryfikacji Autentyczności Leków

NMDA – N-nitrozodimetyloamina

OTC – over-the-counter

FDA – Food and Drug Administration

FDC – fixed dose combination

FMD – Falsified Medicines Directive

PIF – Państwowa Inspekcja Farmaceutyczna

UI – unique identifier

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

## **VII. Summary**

The counterfeit medicines pose an ever-growing threat to public health on both local and global level, that international cooperation and legislature dedicated to the unification of laws aimed at counterfeit medicines, as exemplified by the said Falsified Medicines Directive, is an effective approach to the issue and that the current state of research does not allow for a complete understanding of patients' perspective on the topic falsified medicines. In light of the pandemic of falsified medications and recent legislative efforts, understanding the patient perspective on falsified medicines is warranted, both from the practical point of view and the impact on the current state of knowledge.

### *First publication – summary*

The article is a review regarding the sociological and factual context of implementing the Falsified Medicine Directive with a particular focus on Poland. To clarify the subject, a brief description of the phenomenon of falsified and counterfeit medicines, including an attempt at defining those terms, is given. Further, the authors briefly describe the circumstances and effects of implementing the said directive in Poland. This includes an outline of the solutions required and forced by the European and Polish law (serialization, anti-tempering devices, and personnel training) as well as practical information (and scientific background) on how provisions of the Directive are fulfilled in the setting of the Polish community pharmacies and medicine wholesalers and which agents are responsible for the process of integration of the Directive into Polish law and reality. The presentation of the prevalence and extent of the phenomenon of falsified and counterfeit medicines in Poland and around the world includes mention of the most notable cases in the field and research conducted and countermeasures undertaken to tackle the issue. The part dedicated to the review of the sociological context gives an overview of the most notable of the very few research published in the field, both by Polish and foreign authors.

### *Second publication – summary*

Computer-assisted telephone interviewing was conducted based on an authorial questionnaire among two groups of patients: i) respondents who declared being chronically ill and suffering from cardiovascular diseases (study group), and ii) respondents who declared not being

chronically ill (control group). Only participants below 50 years of age were included. Our research was conducted in cooperation with a professional public opinion research center and achieved fair representation in terms of gender, age, and place of residence. Descriptive statistics parametric and non-parametric tests were used, and the logistic regression model was built. We enrolled 1200 respondents total, 800 in the study group and 400 in control. The vast majority of participants agreed that community pharmacies are the only place that ensures the secure purchasing of drugs and can guarantee that the drug has not been falsified (67.01% study group and 65.25% control group;  $p < 0.01$ ). The majority of respondents were convinced that purchasing drugs on the Internet is associated with a higher risk of receiving falsified drugs. Patients diagnosed with cardiovascular diseases and those with ‘non-satisfactory financial situation’ had significantly decreased likelihoods to obtain a high score in general knowledge on falsified medications (respectively OR= OR=0.64 and OR=0.58).

#### *Third publication – summary*

Valsartan, losartan, and irbesartan are widely used in cardiovascular medicine in the treatment of hypertension. Recently a significant number of formulations containing the above-mentioned active pharmaceutical ingredients have been abruptly recalled from the market due to safety concerns mainly associated with unwanted impurities, nitrosamines, highly carcinogenic substances accidentally produced during manufacturing. Along with cardiovascular medications, formulations containing ranitidine were also recalled from the market, which poses a particular threat to public health due to the non-prescription status of these drugs. These actions shall contribute to raising global awareness of drug quality. Regulatory authorities, among others, the Food and Drug Administration and European Medicines Agency, have made an effort to minimize patient risk and improve manufacturing quality by re-checking current guidelines and recommendations. While these steps are necessary to avoid further recalls, authorities should remember about patients’ concerns regarding the safety and efficacy of pharmacotherapy.

#### *Fourth publication - summary*

In addition to community pharmacies, the Internet has become an important source of information about medicines for patients, including medication recalls on the example of drugs containing valsartan. The study aimed to verify a hypothesis that the frequency of specific Google searches in Polish increased during the periods of large-scale valsartan recalls from the market, which occurred between July 1st, 2018, and September 22nd, 2019. Such an increase

would indicate that patients use the Google search engine as a tool to seek information about withdrawn and recalled drugs. Google Trends was used to obtain data on the relative frequency of searches of specific phrases connected to the topic. When valsartan formulations were being withdrawn from the Polish market, four two-week periods were identified, and the Poisson test was used to analyze the relative frequencies between those specified periods and the rest of the analyzed timespan. All analyses were performed in R 3.5.3. The relative frequency of searches including the phrase “valsartan wycofany” (Eng. valsartan recalled) during the periods of the drug recalls was  $\lambda_1 = 1,69$  [1,56 - 1,83] while outside those periods it equaled  $\lambda_2 = 0,52$  [0,48 - 0,56]. The frequency ratio was calculated:  $\lambda_1 / \lambda_2 = 3.25$  (2.62–3.03;  $p < 0.001$ ). For the second analyzed phrase – “dyrektywa fałszywkowa” (ang. Falsified Medicine Directives) the values were  $\lambda_1 = 6,33$  [6,07 - 6,58] and  $\lambda_2 = 3,15$  [3,06 - 3,25], respectively. In this case, the frequency ratio was  $\lambda_1 / \lambda_2 = 2.01$  (1.82–2.22;  $p < 0.001$ ).

#### *Fifth publication - summary*

The study aimed to evaluate how Internet users in Poland perceived recall of valsartan. The study was conducted as a qualitative analysis of opinions posted on Internet forums. The study is exploratory in its nature. The study was conducted as a qualitative analysis of opinions posted on Internet forums. Thematic analysis was used, and the data was coded to generate codes and categories and subsequently to identify patterns between the above-mentioned elements. The initial categories were organized and aggregated into themes. Posts were coded until theoretical saturation was achieved. All selected Internet forums were dedicated to laypeople, and professionally-oriented platforms were excluded from our investigation.

Moreover, we do not provide any additional details about investigated platforms to achieve complete anonymity, e.g., website name. Three themes were identified: i) impact of falsified medicines on the health status (abbreviated as 'health status'), ii) responsibility of the pharmaceutical industry and government agencies ('responsibility'), iii) legal issues, e.g., consequences and repercussions of introducing poor-quality medicines into routine clinical usage ('legal issues'). In general, posts were highly emotional. Health and responsibility were motives mainly highlighted in posts.

#### *Conclusions*

Awareness of the risks associated with falsified drugs among patients with cardiovascular diseases remains high but still insufficient. Our results facilitate the design of interventions and educational programs to increase the awareness of modern society regarding the pandemic of

falsified medications. During the periods of withdrawal and recall from the market of specific formulations containing valsartan, a significant increase in the frequency of Google queries connected to the topic was registered. It may indicate that the Google search engine, and more generally the Internet, is a significant source of information for Polish patients during periods in which medicinal products are being recalled. Recall of medicines from the market has been widely described on the Internet forums. Patients expressed doubts about the impact of recalled medicines on health, raised the issue of the responsibility of persons and institutions involved in pharmaceutical distribution, and finally mentioned legal repercussions of undesirable actions on the pharmaceutical market. Further, more representative studies are warranted.

**Keywords:** falsified drugs; counterfeit drugs; Falsified Medicines Directive; community pharmacy; public health; drug safety; hypertension

## **VIII. Streszczenie**

Sfałszowane produkty lecznicze stanowią stale rosnące zagrożenie dla zdrowia publicznego, zarówno w kontekście lokalnym i globalnym. Międzynarodowa współpraca nakierowana na unifikację prawa, czego przykładem może być Dyrektywa dotycząca zwalczania fałszowania leków, jest podejściem koniecznym do minimalizowania ryzyka związanego z lekami sfałszowanymi, szczególnie tymi obecnymi w legalnym łańcuchu dystrybucji. W kontekście pandemii leków sfałszowanych oraz mając na uwadze zmiany w ustawodawstwie, zrozumienie perspektywy pacjentów na zjawisko fałszowania leków należy uznać za istotne, również z praktycznego punktu widzenia.

### *Omówienie publikacji nr 1*

Niniejszy artykuł przeglądowy opisuje socjologiczne aspekty i kontekst implementacji Dyrektywy dotyczącej zwalczania fałszowania leków, ze szczególnym naciskiem na polski porządek prawny. W celu wyjaśnienia pojęcia „leku sfałszowanego” dokonano przeglądu literatury i definicji obowiązujących w różnych porządkach prawnych i dyskursie naukowym. Następnie, autorzy publikacji podjęli próbę podsumowania wpływu wspomnianej wyżej dyrektywy na funkcjonowanie rynku leków w Polsce, w tym na nowy zakres obowiązków personelu aptek. Omówiono m.in. wpływ serializacji produktów leczniczych na legalny łańcuch dystrybucji. Dokonano również próby opisu zjawiska fałszowania produktów leczniczych w kontekście socjologicznym, w tym przeglądu badań opinii publicznej, który wykazał niewielką ilość badań wysokiej jakości w tym obszarze.

### *Omówienie publikacji nr 2*

Badanie oparto o wspomagany komputerowo wywiad telefoniczny (*ang. Computer-Assisted Telephone Interviewing, CATI*). Respondenci w grupie badanej to osoby, które zadeklarowały, że chorują na chorobę sercowo naczyniową. Natomiast w grupie kontrolnej respondenci zadeklarowali, że nie chorują przewlekle. Tylko uczestnicy poniżej 50 roku życia zostali włączeni do zaproponowanego badania. Badanie zostało przeprowadzone we współpracy z pracownią opinii publicznej. Uzyskano reprezentatywność populacji objętej badaniem w aspekcie płci, wieku miejsca zamieszkania względem populacji ogólnej. Ostatecznie do badania włączono 1200 respondentów, w tym 800 w grupie badanej. Większość respondentów zadeklarowała, że apteka ogólnodostępna jest jedynym miejscem, które zapewnia, że zakupiony lek jest niesfałszowany (67,01% w grupie badanej vs. 65,25% w grupie kontrolnej,

$p<0,01$ ). Ponadto większość respondentów określiła, że nabywanie leków przez Internet związane jest z większym ryzykiem nabycia produktu leczniczego sfałszowanego. Pacjenci z rozpoznanym choroby sercowo-naczyniowej oraz charakteryzujący się niezadowalającą sytuacją finansową mieli istotnie mniejsze prawdopodobieństwo posiadania satysfakcjonującego poziomu wiedzy na temat leków sfałszowanych (odpowiednio OR=0,64 and OR=0,58).

#### *Omówienie publikacji nr 3*

Walsartan, losartan i irbesartan są szeroko stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego. Istotna ilość produktów leczniczych zawierających wyżej wymienione substancje aktywne została masowo wycofana z rynku z uwagi na zawartość zanieczyszczeń w formulacji – nitrozoamin – potencjalnie kancerogennych związków chemicznych przypadkowo wytworzonych w trakcie produkcji leków. Ten sam powód był przyczyną wycofania produktów leczniczych zawierających ranitydynę. Leki zawierające ranitydynę należą do produktów wydawanych bez przepisu lekarza – OTC (ang. *over the counter*), co może wpływać na jeszcze większe zagrożenie dla zdrowia publicznego i stanowić wyzwanie dla agencji rejestracyjnych i monitorujących bezpieczeństwo farmakoterapii z uwagi na szeroką dostępność tych leków. Wspomniane powyżej wycofania produktów leczniczych doprowadziły do działań agencji takich jak FDA czy EMA, które podjęły kroki w celu minimalizowania ryzyka dla pacjentów, również poprzez weryfikację procesów produkcyjnych. Masowe wycofanie leków z rynku może również przyczyniać się do wzrostu obaw pacjentów co do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

#### *Omówienie publikacji nr 4*

Obok aptek ogólnodostępnych, Internet staje się coraz bardziej istotnym miejscem uzyskiwania informacji na temat leków, również w kontekście wycofywanych z rynku produktów leczniczych zawierających walsartan. Analiza tendencji wyszukiwania stanowi istotne narzędzie, umożliwiające uzyskanie dostępu do zachowań internautów. Niniejsze badanie jest przykładem analizy tendencji z wykorzystaniem narzędzia *Google Trends*. Celem badania było zweryfikowanie hipotezy badawczej mówiącej o tym, że częstość wyszukiwania fraz związanych z wycofaniem produktów leczniczych, zawierających walsartan („walsartan wycofany”, „dyrektywa fałszywkowa”), w okresie masowego wycofywania walsartanu jest większa niż w pozostałych okresach analizowanego przedziału czasowego (od 1 lipca 2018 r. do 22 września 2019 r.), a w konsekwencji wykazanie, że narzędzie *Google Trends* jest

wykorzystywane przez pacjentów jako źródło informacji na temat wstrzymanych i wycofanych produktów leczniczych. Za próg istotności uznano  $\alpha = 0,05$ . w okresie wycofywania walsartanu z rynku ponad trzy razy częściej wyszukiwano frazę „walsartan wycofany” niż w pozostałym czasie. W przypadku frazy „dyrektywa fałszywkowa” zaobserwowano częstotliwość wyszukiwania w okresie wycofywania walsartanu na poziomie  $\lambda_1 = 6,33$  (6,07–6,58), zaś w pozostałym okresie  $\lambda_2 = 3,15$  (3,06–3,25). W okresie wycofywania walsartanu z rynku ponad dwa razy częściej wyszukiwano frazę „dyrektywa fałszywkowa” niż w pozostałym czasie ( $\lambda_1/\lambda_2 = 2,01$  (1,82–2,22)).

### *Omówienie publikacji nr 5*

Celem badania jakościowego było poznanie perspektywy użytkowników Internetu w Polsce na zjawisko wycofywania produktów leczniczych zawierających walsartan. Posty na forach internetowych zebrane w toku badania były materiałem badawczym poddanym analizie tematycznej (*thematic analysis*). Posty były zbierane do momentu osiągnięcia tzw. teoretycznego nasycenia budowanych kategorii (*theoretical saturation*) oraz z wykorzystaniem metody (strategii) permanentnego (ciągłego) porównania (*constant comparative analysis/approach*). Tak zaproponowana analiza doprowadziła do wyłonienia się z materiału badawczego trzech tematów (*theme*): i) wpływu wycofanych leków na stan zdrowia, ii) odpowiedzialności przemysłu farmaceutycznego i strony rządowej (co w szerszym kontekście można utożsamiać z odpowiedzialnością polityczną), iii) kwestii (reperkusji) prawnych powstających po wprowadzeniu leków o niedostatecznej jakości do lecznictwa.

### *Wnioski*

Świadomość ryzyka związanego ze zjawiskiem fałszowania produktów leczniczych wśród pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową jest relatywnie wysoka, jednak nadal niesatisfakcjonująca. Opisane badania mogą ułatwić w przyszłości zaprojektowanie interwencji i programów edukacyjnych, których celem byłoby zwiększenie świadomości jakim zagrożeniem dla zdrowia publicznego jest pandemia leków sfałszowanych. Drugim aspektem poruszonym w projekcie są konsekwencje społeczne masowych wycofań produktów leczniczych zawierających walsartan z rynku leków z uwagi na potencjalnie kancerogenne zanieczyszczenia. W okresach wycofywania i wstrzymania w obrocie produktów leczniczych zawierających walsartan zaobserwowano istotnie częstsze wyszukiwanie fraz „walsartan wycofany” oraz „dyrektywa fałszywkowa” w porównaniu do pozostałego okresu w analizowanym przedziale czasowym. Niniejszy wynik może wskazywać na to, że

wyszukiwarka Google jest źródłem informacji o wycofanych i wstrzymanych lekach dla pacjentów w Polsce. Internet, szerzej przestrzeń wirtualna, jest miejscem nie tylko szukania wiedzy na temat wyżej wymienionych zjawisk, ale również dzielenia się z innymi swoją opinią na temat wstrzymania i wycofania produktów leczniczych z rynku, co pokazało badanie jakościowe postów zamieszczanych na forach Internetowych. Dalsze, bardziej reprezentatywne badania są konieczne do pogłębienia zrozumienia implikacji społecznych zjawiska fałszowania produktów leczniczych.

**Slowa kluczowe:** leki sfałszowane; Dyrektywa ds. leków sfałszowanych; apteka ogólnodostępna; zdrowie publiczne; bezpieczeństwo farmakoterapii; nadciśnienie tętnicze

## **IX. Załączniki**

### **Artykuły włączone do pracy doktorskiej**

1. Załącznik nr 1 – Publikacja nr 1
2. Załącznik nr 2 – Publikacja nr 2
3. Załącznik nr 3 – Publikacja nr 3
4. Załącznik nr 4 – Publikacja nr 4
5. Załącznik nr 5 – Publikacja nr 5

## X. Bibliografia

1. Tens of thousands die in Africa each year due to fake drugs. <https://www.reuters.com/article/us-west-africa-drugs-fake/tens-of-thousands-die-in-africa-each-year-due-to-fake-drugs-idUSKCN1NK23I>, dostęp z dn. 17 kwietnia 2020 r.
2. Ziance RJ. Roles for pharmacy in combatting counterfeit drugs. *J Am Pharm Assoc.* 2003; 2008: e71–e88. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2008.07069>.
3. Dajani S, Gidley S, Cromarty J, et al. Falsified Medicines Cross-Board Working Group, RPS Policy Statement: Falsified Medicines Directive. <http://www.rpharms.com/promoting-pharmacy-pdfs/falsified-medicines-sept-2013.pdf>, dostęp z dn. 17 kwietnia 2020 r.
4. WHO. Medicines: spurious/falsey-labeled/ falsified/counterfeit (SFFC) medicines. Factsheet No 275. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en>, dostęp z dn. 17 kwietnia 2020 r.
5. Newton PN, Green MD, Fernández FM, Day NP, White NJ. Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infect Dis* 2006;6:602-13.
6. Working Definitions Document approved by the Seventieth World Health Assembly. <https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/definitions/en/>, dostęp z dnia 17 kwietnia 2020 r.
7. World Health Organization. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. 2017, WHO, Geneva, Switzerland.
8. SSFFC medical products. <https://www.youtube.com/watch?v=5B85z7Y2KNM>, dostęp z dn. 17 kwietnia 2020 r.
9. Counterfeit Medicine. <https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/counterfeit-medicine>, dostęp z dn. 17 kwietnia 2020 r.
10. Assi S, Thomas J, Haffar M, Osselton D. Exploring Consumer and Patient Knowledge, Behavior, and Attitude Toward Medicinal and Lifestyle Products Purchased From the Internet: A Web-Based Survey. *JMIR Public Health Surveill.* 2016; 18;2(2):e34. doi: 10.2196/publichealth.5390.
11. Binkowska-Bury M, Wolan M, Januszewicz P, Mazur A, Fijalek ZE. What Polish hospital healthcare workers and lay persons know about counterfeit medicine products? *Cent Eur J Public Health.* 2012;20(4):276-81.
12. Binkowska-Bury M, Januszewicz P, Wolan M, Sobolewski M, Krauze M, Fijalek ZE. Counterfeit medicines in Poland: opinions of primary healthcare physicians, nurses and lay persons. *J Clin Nurs.* 2013;22(3-4):559-68. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04166.x.
13. Krajowa Organizacja Weryfikacji Autentyczności Leków. <https://www.nmvo.pl/pl/serializacja>, dostęp z dn. 17 kwietnia 2020 r.
14. Sejm RP. Dostępny w Internecie: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381Lj.pdf>, dostęp z dn. 17 kwietnia 2020 r.
15. Medexpress.pl. Dostępny w Internecie: <https://www.medexpress.pl/start/falszywkowa-revolucja-w-aptekach/61626/>, dostęp z dn. 19.11.2019.
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 października 2019 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie określenia szczegółowych zasad i trybu wstrzymywania i wycofywania z obrotu produktów leczniczych i wyrobów medycznych. Dz.U. 2019 poz. 2094.
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2008 r. w sprawie określenia szczegółowych zasad i trybu wstrzymywania i wycofywania z obrotu produktów leczniczych i wyrobów medycznych. Dz.U. 2008 nr 57 poz. 347.
18. Wstrzymania i wycofania z obrotu produktu leczniczego. <https://www.gov.pl/web/gif/wstrzymania-i-wycofania-z-obrotu-produktu-leczniczego>, dostęp z dn. 23 kwietnia 2020 r.
19. Popularne leki z walsartanem wycofane z aptek. Źródło: Puls Farmacji <https://pulsfarmacji.pl/4711121,94311,popularne-leki-z-walsartanem-wycofane-z-aptek-pelna-lista>, dostęp z dn. 23 kwietnia 2020 r.
20. Afera z walsartanem: pełna lista wycofanych leków na nadciśnienie. <https://www.rp.pl/Zdrowie/-/180709599-Afera-z-walsartanem-pelna-lista-wycofanych-lekow-na-nadcisnienie.html>, dostęp z dn. 23 kwietnia 2020 r.
21. GIF: Kolejne leki na nadciśnienie zawierające walsartan wstrzymane i wycofane z obrotu. <https://www.medexpress.pl/gif-kolejne-leki-na-nadcisnienie-zawierajace-walsartan-wstrzymane-i-wycofane-z-obrotu/72291>, dostęp z dn. 23 kwietnia 2020 r.
22. Tatarkiewicz J, Bujalska-Zadrożny M. Leki przeciwnadciśnieniowe a skażenie rakotwórczymi nitrozoaminami. *Folia Cardiologica* 2019; 14, 6: 556–563.

- 
23. Ranigast wycofany. Prof. Zbigniew Fijałek: to największy kryzys lekowy od lat .  
<https://zdrowie.radiozet.pl/W-zdrowym-ciele/Leki/Ostrzezenia/Ranigast-wycofany.-O-skandalu-z-ranitydyna-prof.-Zbigniew-Fijalek>, dostęp z dn. 23 kwietnia 2020 r.
24. Kolejne leki z ranitydyną wycofane z obrotu. <https://ktomalek.pl/blog/kolejne-leki-z-ranitydyna-wycofane-z-obrotu/w-837>, dostęp z dn. 23 kwietnia 2020 r.
25. Jemielniak, Dariusz (red.) (2012) Badania jakościowe. Podejścia i teorie, Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, ISBN 978-83-01-16945-9.

# Leki sfałszowane jako wyzwanie dla zdrowia publicznego – próba definicji pojęcia i skali zjawiska na świecie oraz ujęcie prawne i socjologiczne

Damian Świeczkowski<sup>1</sup>, Szymon Zdanowski<sup>1</sup>, Piotr Merks<sup>2</sup>, Mirosław Jarosław Jaguszewski<sup>1</sup>

ORCID: Damian Świeczkowski, <https://orcid.org/0000-0002-5648-4652>

Piotr Merks, <https://orcid.org/0000-0001-8966-3799>

Szymon Zdanowski, <https://orcid.org/0000-0002-9352-0499>

Mirosław Jarosław Jaguszewski, <https://orcid.org/0000-0002-2555-593X>

<sup>1</sup> I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdańskie Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

Autor do korespondencji: Damian Świeczkowski, I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdańskie Uniwersytet Medyczny, Dębniki 7, 80-211 Gdańsk, e-mail: damian.swieczkowski@gumed.edu.pl

## Wstęp

Leki sfałszowane stanowią istotne wyzwanie dla zdrowia publicznego; ich stosowanie wiąże się z realnym zagrożeniem dla zdrowia i życia pacjentów. Choć głównym kanałem dystrybucyjnym sfałszowanych produktów leczniczych pozostaje nielegalny łańcuch dystrybucji, w tym leki kupowane nielegalnie przez Internet, to udokumentowano również obecność sfałszowanych produktów leczniczych w legalnym łańcuchu dystrybucji. Rządy i agencje rządowe odpowiedzialne za prowadzenie i realizację polityki lekowej podejmują liczne działania mające na celu zminimalizowanie potencjalnych szkód wynikających z obecności sfałszowanych produktów leczniczych, w tym edukacyjne (kampanie informacyjne), jak również legislacyjne, m.in. opisane w dyrektywie „antyfalszywkowej” [1]. Niniejszy artykuł jest próbą przedstawienia zagadnienia leków sfałszowanych w kontekście stosowanych definicji, dyrektywy „antyfalszywkowej” i skutków jej implementacji dla systemu dystrybucji produktami leczniczymi, opisania skali zjawiska w Polsce i na świecie oraz wskazania implikacji socjologicznych tego zjawiska.

## Leki sfałszowane – próba definicji pojęcia

Zgodnie z polskim prawem farmaceutycznym (w pełni zharmonizowanym w tym obszarze z unijnym ustawodawstwem) sfałszowany produkt leczniczy to lek, który „został fałszywie przedstawiony w zakresie:

- tożsamości produktu, w tym jego opakowania, etykiety, nazwy lub składu w odniesieniu do jakichkolwiek składników, w tym substancji pomocniczych, oraz mocy tych składników,
- jego pochodzenia, w tym jego wytwórcy, kraju wytworzenia, kraju pochodzenia lub podmiotu odpowiedzialnego, lub
- jego historii, w tym danych i dokumentów dotyczących wykorzystanych kanałów dystrybucji” (Ust. z dn. 6 września 2001 r., Prawo farmaceutyczne, Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381 wraz z późniejszymi zmianami) [2].

Definicja ta zatem nie obejmuje produktów leczniczych powstałych z naruszeniem prawa ochrony własności intelektualnej, w tym ochrony patentowej, dla których właściwym terminem używanym w literaturze pozostaje „podrobiony produkt leczniczy” (lek) [3]. Na stronach rządowych definicja sfałszowanego produktu leczniczego została nieco uproszczona i definiuje sfałszowany produkt

**Falsified drugs as a challenge to public health – an attempt to define the concept and scale of the phenomenon in the world as well as legal and sociological approach** . The below article is a review regarding sociological and factual context of the implementation of Falsified Medicine Directive with a particular focus on Poland. In order to clarify the subject, a brief description of the phenomenon of falsified and counterfeit medicines, including an attempt at definition and disambiguation of those terms, is given. Further, the authors briefly describe the circumstances and effects of the implementation of the said directive in Poland. This includes outline of the solutions required and forced by the European and Polish law (serialization, anti-tempering devices, and personnel training) as well as practical information (and scientific background) on how provisions of the Directive are fulfilled in the setting of Polish community pharmacies and medicine wholesalers and which agents are responsible for the process of integration of the Directive into Polish law and reality. The presentation of the prevalence and extent of the phenomenon of falsified and counterfeit medicines in Poland and around the world includes mention of the most notable cases in the field along with research conducted and countermeasures undertaken to tackle the issue. The part dedicated to review of the sociological context gives overview of the most notable of the very few research published in the field, both by Polish and foreign authors. Referenced articles describe awareness of the issue of counterfeit medicines among medical professionals and the general public. Investigated studies are immersed almost solely in the quantitative approach (authorial questionnaire used in cross-sectional studies) with a limited number of studies based on a qualitative approach, which constitutes an important gap in current knowledge. The authors conclude that counterfeit medicines pose an ever-growing threat to public health on both local and global level, that international cooperation and legislature dedicated to unification of laws aimed at counterfeit medicines, as exemplified by the said Directive, is an effective approach to the issue and that the current state of research does not allow for full understanding of patients' perspective on the topic falsified medicines.

**Keywords:** falsified medicines; Falsified Medicine Directive; pharmaceutical law; community pharmacy.

© Farm Pol, 2019, 75(11): 617–622

leczniczy jako ten, który „nie spełnia ustalonych wymagań jakościowych, został wyprodukowany nielegalnie, został wyprodukowany bez zgody Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej”. Ministerstwo Zdrowia podkreśla, że falszowanie produktów leczniczych dotyczyć może zarówno leków oryginalnych (referencyjnych), jak i generycznych [4]. Sfałszowany produkt leczniczy może zatem zawierać niewłaściwą ilość substancji aktywnej, może jej nie zawierać wcale, może też zawierać substancje aktywne nie ujęte w specyfikacji produktu leczniczego – wszystko to mieści się w zakresie ustawowej definicji sfalszowanego produktu leczniczego. Ponadto, w nazewnictwie międzynarodowym rozróżnić można dwa pojęcia opisujące zjawisko fałszowania produktów leczniczych: *counterfeit medicines* – odnosi się do leków wyprodukowanych

z naruszeniem prawa ochrony własności intelektualnej, *falsified medicines* – opisuje pozostałe przypadki potencjalnych zafalsowań produktów leczniczych, szczególnie tych opisanych unijnymi przepisami dotyczącymi obrotu lekami sfalszowanymi (patrz poniżej) [5]. Pojęcia te jednak często używane są zamiennie i w celu właściwej interpretacji wyników konkretnego badania należy jego wyniki odczytywać w kontekście definicji zastosowanej w badaniu. Inne definicje stosuje Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), która w kontekście zjawiska fałszowania leków dzieli produkty lecznicze na leki: i) niespełniające wymagań jakościowych (*substandard/out of specification*) – jednak dopuszczane do stosowania w lecznictwie i zarejestrowane przez agencje rejestracyjne, niezarejestrowane a wprowadzone do lecznictwa nielegalnymi kanalami dystrybucji, sfalszowane, takie które zostały tam zaprojektowane i wyprodukowane, aby celowo wprowadzać w błąd co do m.in. zawartości substancji aktywnych, pomocniczych czy źródła (historii pochodzenia) [6].

## Dyrektyna „antyfalszywkowa” – skutki implementacji

Choć dyskusja na temat konsekwencji zjawiska fałszowania produktów leczniczych obecna jest w literaturze od dawna, głównie w kontekście nielegalnego łańcucha dystrybucji, to szczególna intensyfikacja działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka związanego z obrotem lekami sfalszowanymi ma miejsce od czasu opublikowania tzw. dyrektywy „antyfalszywkowej”, tj. Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/62/UE z dnia 8 czerwca 2011 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – w zakresie zapobiegania wprowadzaniu sfalszowanych produktów leczniczych do legalnego łańcucha dystrybucji [7]. Głównym zadaniem Dyrektywy „antyfalszywkowej” jest unifikacja działań podejmowanych w celu zwalczania fałszowania produktów leczniczych na wewnętrznym rynku Unii Europejskiej. W praktyce zadanie to realizowane jest poprzez serializację, czyli dokonywanie sprawdzenia autentyczności leku w momencie dyspensowania, tj. na końcu łańcucha dystrybucji lub, a w szczególnych przypadkach np. w przypadku leków, które dystrybuowane będą poza terytorium UE na poziomie hurtowni farmaceutycznej, równoznaczne również z identyfikacją każdego jednostkowego opakowania leku. Zadania ta szczegółowo opisano w aktach delegowanych (rozporządzeniu delegowanym) wprowadzających szczegółowe zabezpieczenia, które musi posiadać produkt leczniczy w celu zminimalizowania

ryzyka obecności sfalszowanego produktu leczniczego w legalnym łańcuchu dystrybucji (Rozporządzenie delegowane Komisji UE 2016/161 z dnia 2 października 2015 r. uzupełniające dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady przez określenie szczegółowych zasad dotyczących zabezpieczeń umieszczanych na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi). Jednym z motywów wprowadzenia regulacji na poziomie unijnym jest próba zmniejszenia kosztów związanych z kontrolą autentyczności produktów leczniczych opartych na krajowych rozwiązanach.

Zgodnie z założeniami aktów delegowanych weryfikacja zabezpieczeń polega na sprawdzeniu autentyczności niepowtarzalnego identyfikatora oraz potwierdzeniu integralności elementów uniemożliwiających naruszenie opakowań. Element uniemożliwiający naruszenie opakowania (ang. *anti-tampering devices*, ATD) ma na celu weryfikację, czy na kolejnych etapach dystrybucji jednostkowe opakowanie produktu leczniczego nie zostało naruszone. W przypadku stwierdzenia naruszenia, opakowanie produktu leczniczego nie powinno być dyspensowane. Drugim elementem zabezpieczającym jest unikalny identyfikator (ang. *unique identifier*, UI) w postaci kodu 2D, który zawiera następujące informacje: numer serii produktu leczniczego, numer seryjny danego opakowania leku, datę ważności, kod produktu. Dzięki temu systemowi farmaceuta bądź technik farmaceutyczny, podczas dyspensowania produktu leczniczego w aptekach ogólnodostępnych, otrzymuje komunikat zwrotny, że lek pochodzi z legalnego źródła, a konkretne jednostkowe opakowanie produktu leczniczego zostaje wycofane z systemu [8, 9]. W Polsce za wdrożenie i zarządzanie systemem weryfikacji autentyczności produktów leczniczych odpowiedzialna jest Krajowa Organizacja Weryfikacji Autentyczności Leków (KOWAL), utworzona m.in. przez Naczelną Izbę Aptekarską (NIA), Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA czy Związek Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych (ZPHF) [10]. Koszty związane z budową i utrzymaniem narodowego systemu weryfikacji autentyczności leków ponoszą podmioty odpowiedzialne, tj. „podmiot prowadzący działalność w państwie członkowskim Unii Europejskiej, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego” [11]. Nie uwzględnia to licznych kosztów poniesionych przez podmioty prowadzące apteki ogólnodostępne i szpitalne, np. zakup odpowiedniego sprzętu do skanowania kodów oraz dostosowanie systemów informatycznych, nie mówiąc o dodatkowym obowiązku nałożonym na personel apteki. Z drugiej jednak strony, weryfikacja autentyczności produktów leczniczych wpisuje się w rolę apteki

jako placówki ochrony zdrowia publicznego, a sama czynność serializacji może być wpisana do szeroko rozumianego katalogu usług zwanych opieką farmaceutyczną [12].

Serializacja produktów leczniczych związana jest również z rozbudowaną technologią informatyczną. Dyrektywa i akty delegowane stawiają wysokie wymagania wobec oprogramowania służącego do serializacji. W momencie dyspensowania produktu leczniczego osoba wydająca lek powinna otrzymać informacje potwierdzającą, że lek nie jest sfalszowany, wycofany ani przeterminowany. Badanie metodą Delphi przeprowadzone przez Naughtona i wsp. wykazało, że eksperci oczekują jasnej informacji przekazywanej podczas dyspensowania – połączenia alertu dźwiękowego i graficznego, przejrzystej szaty graficznej minimalizującej ryzyko pomyłki i przeoczenia komunikatu [13]. Badania testowe wykazały, że nawet przy w pełni spełnionych wymaganiach technicznych opisanych przez ustawodawcę, co do dokładności, precyzji i szybkości serializacji oraz przy poprawnym wyświetlaniu komunikatów i niezawodności oprogramowania i urządzeń do serializacji, rzeczywista detekcja leków sfalszowanych, wycofanych i przeterminowanych nie przekroczyła 90% [14, 15]. W przytoczonych badaniach przeprowadzonych przez brytyjskich naukowców zasygnalizowano potrzebę przeprowadzenia dodatkowych pogłębianych badań prowadzonych w podejściu jakościowym, w celu wyjaśnienia, dlaczego uczestnicy badania nie dokonali poprawnej serializacji mimo niezawodności stosowanego oprogramowania.

### Leki sfalszowane – skala zjawiska na świecie

Walka ze sfalszowanymi produktami leczniczymi stanowi niewątpliwie wyzwanie światowe, szczególnie trudne w krajach rozwijających się na kontynencie afrykańskim i w Azji, z uwagi m.in. na trudną sytuację gospodarczą oraz wysoki poziom analfabetyzmu wśród mieszkańców [16, 17, 18]. Do często sfalszowanych leków w krajach rozwijających się należą m.in. środki przeciwgorączkowe, szczególnie formulacje płynne stosowane w terapii przeciwgorączkowej, leki przeciwmalaryczne oraz środki przeciwkaszlowe. W krajach rozwiniętych do najczęściej sfalszowanych należą środki stosowane w zaburzeniach erekcji. Sfalszowane leki często nie zawierają substancji aktywnej, zawierają jej niewłaściwą ilość (dawkę), zawierają inną substancję aktywną niż zadeklarowana w specyfikacji produktu leczniczego oraz dużą zawartość zanieczyszczeń [19].

Szeroko opisywane w literaturze naukowej były przypadki zatruc (często śmiertelnych) po

zastosowaniu lekarstw (głównie syropów) zanieczyszczonych glikolem dietylenowym, z uwagi na jego duże podobieństwo fizyko-chemiczne do gliceryny oraz glikolu propylenowego, substancji szeroko stosowanych w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym. W 1995 r. na Haiti 85 dzieci (wg niektórych źródeł 88) zmarło po zażyciu syropu przeciwgorączkowego (substancja aktywna – paracetamol) w wyniku ostrej niewydolności nerek, związanej z zanieczyszczeniem syropu glikolem dietylenowym. W tym miejscu warto zwrócić uwagę na niejednorodną nomenklaturę opisującą ten incydent, czasem w odniesieniu do leku sfalszowanego, czasem zaś zanieczyszczonego [21]. Podobne przypadki miały miejsce również m.in. w Argentynie w 1992 r., gdy po zażyciu zanieczyszczonego syropu na bazie propolisu zmarło 29 osób [22], lub na początku lat 90. w Nigerii, gdzie po zażyciu syropu zmarło 109 dzieci [23]. W Brazylii w 1998 r. w wyniku stosowania sfalszowanych leków antykoncepcyjnych doszło do 200 nieuchciennych ciąży, mniej więcej w tym samym czasie w tym kraju zmarło również kilkanaście osób po zastosowaniu leku przeciwnowotworowego stosowanego w terapii raka prostaty [24]. W tym samym roku w Rosji blisko tysiąc osób wymagało hospitalizacji po zastosowaniu sfalszowanej insuliny [25]. Często falszowaniu podlegają również produkty lecznicze stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, które były przyczyną hospitalizacji blisko 150 osób w Singapurze w roku 2008 [26, 27, 28]. Liczne przypadki leków sfalszowanych odnotowano również w krajach rozwiniętych, np. w Stanach Zjednoczonych. Przywołać w tym miejscu należy incydenty związane z zażyciem zanieczyszczonego leku opioidowego, który pierwotnie i zgodnie z rejestracją zawierał miał fentanyl i paracetamol, jednak obok paracetamolu zawierał również prometazynę, która potęgowała działanie fentanylu, prowadząc do silnej intoksikacji [29, 30]. Stany Zjednoczone stanowią również ważny kraj tranzytowy w handlu sfalszowanymi produktami leczniczymi. Rząd USA podejmuje usilne działania, aby w skuteczny sposób walczyć z nielegalną dystrybucją, poprzez bliską współpracę Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), policję i wymiar sprawiedliwości [31].

### Leki sfalszowane – skala zjawiska w Polsce

Według zapewnień Głównego Inspektora Farmaceutycznego problem sfalszowanych produktów leczniczych obecnych w legalnym łańcuchu dystrybucji w Polsce nie występuje, co pokazać miały pierwsze miesiące od wprowadzenia zmian w łańcuchu dystrybucji lekami, zgodnie z założeniami

dyrektywy „antyfalszywkowej” oraz liczne kontrolne analizy przeprowadzone przez Narodowy Instytut Leków. Problem dotyczy głównie nielegalnego łańcucha dystrybucji [32]. Natomiast do najczęściej falszowanych leków obecnych w nielegalnym łańcuchu dystrybucji należą leki stosowane w zaburzeniach erekcji, leki antykoncepcyjne i psychotropowe oraz sterydy anaboliczne [33]. Ministerstwo Zdrowia podkreśla natomiast istotną rolę edukacji – pacjenci powinni być edukowani, że kupowanie leków w nielegalnym łańcuchu dystrybucji związane jest z dużym ryzykiem nabycia leku sfalszowanego, którego zastosowanie może mieć negatywne implikacje dla zdrowia [34]. Szczególnie niebezpiecznym miejscem nabycania produktów leczniczych jest Internet. Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazuje, że nawet połowa leków dostępnych za pośrednictwem Internetu może być sfalszowana i co roku obserwowany jest wzrost rynku nielegalnych farmaceutyków [35]. Z uwagi na tranzytowy charakter i położenie geograficzne, Polska może stanowić istotne ognisko w nielegalnym łańcuchu dystrybucji produktami leczniczymi [36]. W 2010 r. policjanci zabezpieczyli w ramach akcji PANGEA m.in. 13 tys. opakowań leków stosowanych w zaburzeniach erekcji oraz blisko 2 tys. sztuk leków hamujących łaknienie [37, 38, 39]. Od 2007 r. Minister Zdrowia, na wniosek Głównego Inspektora Farmaceutycznego powołał Zespół ds. sfalszowanych produktów leczniczych (Dz. Urz.MZ z 2007 r., nr 17, poz. 92), którego zadaniem jest zminimalizowanie szkód społecznych związanych z sfalszowanymi produktami leczniczymi oraz prowadzenie kampanii informacyjnych i nadzór nad nimi [40]. Dodać należy, że w 2010 r., w miejsce dotychczasowego zespołu, Minister Zdrowia powołał międzynarodowy Zespół ds. falszowania i nielegalnego obrotu produktami leczniczymi oraz innymi sfalszowanymi produktami spełniającymi Kryteria Produktu Leczniczego, którego zadania są podobne do poprzedniego zespołu, z uwzględnieniem wymogu współpracy na poziomie międzynarodowym w celu skuteczniejzej walki ze zjawiskiem falszowania leków [41].

### Leki sfalszowane – ujęcie socjologiczne

Zjawisko fałszowania produktów leczniczych było również przedmiotem refleksji socjologicznej. Na uwagę zasługuje badanie przeprowadzone wśród libańskich farmaceutów, za pomocą kwestionariusza autorskiego. Autorzy wykazali, że libańscy farmaceuci są świadomi zagrożenia związanego z lekami sfalszowanymi i wskazują cenę produktu jako jedną z cech ułatwiającą rozpoznanie sfalszowanego leku. Ponad 40% badanych farmaceutów

zadeklarowało, że spotkało się z sytuacją dysponsowania sfalszowanego produktu leczniczego przez farmaceutę. Ponad 60% respondentów podkreśliło, że w momencie wydawania sfalszowanego produktu leczniczego farmaceuta był świadomym charakteru dysponsowanego leku. Zachowanie takie uznane było przez respondentów za wysoce nieetyczne. Ograniczeniem badania niewątpliwie jest mała liczba respondentów, która utrudnia generalizację wyników [42]. Inne badanie pokazało również, że w krajach rozwijających się istnieje spora świadomość zagrożeń związanych ze sfalszowanymi produktami leczniczymi wśród osób profesjonalnie związanych z systemem ochrony zdrowia, szczególnie wśród lekarzy i lekarzy dentystów [43].

W krajach rozwiniętych jednym z głównych kanałów dystrybucyjnych leków sfalszowanych pozostaje Internet. Badanie przeprowadzone przez brytyjskich badaczy wykazało, że 62,8% respondentów jest świadomą obecnością sfalszowanych produktów w przestrzeni Internetu, a blisko 12% deklarowało, że zakupiło sfalszowany produkt. Respondenci rozpoznali sfalszowany produkt na podstawie sposobu jego zapakowania, opakowania zewnętrznego oraz etykiety. Badacze pytali respondentów o kategorię produktów, które zaliczyć mogli do sfalszowanych. Respondenci wymieniali zarówno leki, jak i suplementy diety. [44].

Na uwagę zasługują również badania prowadzone na gruncie polskim. Merks i wsp. przedstawili badanie wśród kadry firm farmaceutycznych, w którym respondenci wykazali się dużą świadomością konsekwencji wprowadzenia dyrektywy „antyfałszywkowej” do polskiego porządku prawnego, w tym kosztów z tym związanych. Pracownicy przemysłu farmaceutycznego byli również świadomi ram czasowych, w których nastąpiła implementacja nowych rozwiązań [45]. Kolejne badanie wykazało, że osoby zawodowo związane z systemem ochrony zdrowia mają większą świadomość zagrożeń związanych z lekami sfalszowanymi niż osoby nie posiadające wykształcenia medycznego lub około medycznego. W zgodnej opinii obu badanych grup problem leków sfalszowanych i skala tego zjawiska będzie narastać. Mimo tego przedstawiciele zawodów medycznych nie wiedzą, w jaki sposób postąpić w momencie zidentyfikowania sfalszowanego produktu leczniczego (badaniem objęto lekarzy i personel pielęgniarski) i nie rozmawiają z pacjentami na temat potencjalnego ryzyka związanego z zażyciem sfalszowanego produktu leczniczego [46, 47]. Dążyć należy do promowania wiedzy na ten temat oraz wymogu tworzenia odpowiednich procedur zarówno w aptekach ogólnodostępnych, jak i zakładach opieki zdrowotnej na wypadek identyfikacji leku sfalszowanego, w tym działań mających na celu zaplanowanie

sprawnej komunikacji między agendami i instytucjami odpowiedzialnymi za bezpieczeństwo lekowe i zarządzanie kryzysowe. Wiedza na temat leków sfalszowanych powinna być również elementem szkolenia podyplomowego przedstawicieli zawodów medycznych.

## Podsumowanie

Zjawisko fałszowania leków stanowi istotne wyzwanie dla zdrowia publicznego. Walka z tym zjawiskiem jest zadaniem i wyzwaniem dla społeczności międzynarodowej. Unifikacja polityki Unii Europejskiej wobec leków sfalszowanych i harmonizacja przepisów krajów członkowskich jest jednym z najważniejszych kroków mających na celu zminimalizowanie ryzyka związanego z fałszowanymi produktami leczniczymi. Koszty implementacji nowego porządku prawnego (dyrektywy „antyfałszywkowej”) powinny być rozpatrywane również w kontekście nowych zadań dla pracowników zaangażowanych w łańcuch dystrybucji. Wreszcie, inicjatywy edukacyjne powinny być skierowane nie tylko do pacjentów, ale również do pracowników systemu ochrony zdrowia. Z punktu widzenia refleksji naukowej, istotnym wydaje się przeprowadzenie badań w podejściu jakościowym, np. wywiadów z pacjentami, które pogłębiłyby wiedzę na temat percepcji pacjentów na sfalszowane produkty lecznicze.

Otrzymano: 2019.11.20 · Zaakceptowano: 2019.11.25

## Piśmiennictwo

1. Jackson G, Patel S, Khan S. Assessing the problem of counterfeit medications in the United Kingdom. *Int J Clin Pract.* 2012;66(3):241–250. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02826.x.
2. Sejm RP. Dostępny w Internecie: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381Lj.pdf>. Dostęp 19.11.2019.
3. Biotechnologia.pl. Dostępny w Internecie: <https://biotechnologia.pl/farmacja/kto-zaplaci-aptekom-za-wdrozenie-dyrektyny-falszywkowej>,15977. Dostęp 19.11.2019.
4. Serwis Rzeczypospolitej Polskiej – Ministerstwo Zdrowia. Dostępny w Internecie: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sfalszowane-produkty-lecznicze>. Dostęp 19.11.2019.
5. Europejska Agencja Leków. Dostępny w Internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/falsified-medicines-overview>. Dostęp 19.11.2019.
6. Światowa Organizacja Zdrowia. Dostępny w Internecie: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>. Dostęp 19.11.2019.
7. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/62/UE. Dostępny w Internecie: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:PL:PDF>. Dostęp 19.11.2019.
8. Naczelną Izba Aptekarską. Dostępny w Internecie: <https://www.nia.org.pl/serializacja/>. Dostęp 19.11.2019.
9. Krajowa Organizacja Weryfikacji Autentyczności Leków. Dostępny w Internecie: <https://www.nmvo.pl/pl/serializacja>. Dostęp 19.11.2019.
10. Krajowa Organizacja Weryfikacji Autentyczności Leków. Dostępny w Internecie: <https://www.nmvo.pl/pl/o-nas>. Dostęp 19.11.2019.
11. Polska Agencja Inwestycji i Handlu. Dostępny w Internecie: [https://www.paih.gov.pl/prawo/sektorowe\\_Regulacje\\_prawne\\_farmaceutiki](https://www.paih.gov.pl/prawo/sektorowe_Regulacje_prawne_farmaceutiki). Dostęp 19.11.2019.

12. Medexpress.pl. Dostępny w Internecie: <https://www.medexpress.pl/start/falszywkowa-revolucja-w-aptekach/61626/>. Dostęp 19.11.2019.
13. Naughton B, Roberts L, Dopson S, Brindley D, Chapman S. Medicine authentication technology as a counterfeit medicine-detection tool: a Delphi method study to establish expert opinion on manual medicine authentication technology in secondary care. *BMJ Open*. 2017; 6: 7(5):e013838. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013838.
14. Naughton B, Roberts L, Dopson S, Chapman S, Brindley D. Effectiveness of medicines authentication technology to detect counterfeit, recalled and expired medicines: a two-stage quantitative secondary care study. *BMJ Open*. 2016; 9: 6(12):e013837. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013837.
15. Naughton B. Medicine authentication technology: a quantitative study of incorrect quarantine, average response times and offline issues in a hospital setting. *BMJ Open*. 2019; 19: 9(2):e026619. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026619.
16. Pincock S. WHO tries to tackle problem of counterfeit medicines in Asia. *BMJ*. 2003; 327: 1126.
17. African healthcare systems are in an arms race with a rising fake medicine problem. Dostępny w Internecie: <https://qz.com/africa/1601659/africas-counterfeit-drug-problem-being-tackled-by-innovators/>. Dostęp 19.11.2019.
18. Tens of thousands die in Africa each year due to fake drugs. Dostępny w Internecie: <https://www.reuters.com/article/us-westafrika-drugs-fake/tens-of-thousands-die-in-africa-each-year-due-to-fake-drugs-idUSKCN1NK23L>. Dostęp 19.11.2019.
19. Rahman MS, Yoshida N, Tsuboi H, Tomizu N, Endo J, Miyu O, Akimoto Y, Kimura K. The health consequences of falsified medicines- A study of the published literature. *Trop Med Int Health*. 2018; 23(12): 1294–1303. doi: 10.1111/tmi.13161.
21. Junod SW. Diethylene glycol deaths in Haiti. *Public Health Rep*. 2000; 115: 78–86.
22. Roger B, Boateng K. Bad medicine in the market. *World Hosp Health Serv*. 2007; 43: 17–21.
23. Alubo SO. Death for sale: a study of drug poisoning and deaths in Nigeria. *Soc Sci Med*. 1994; 38: 97–103.
24. Brazil Tackles Pharma Counterfeiting. Dostępny w Internecie: <https://www.thepharmaletter.com/article/brazil-tackles-pharma-counterfeiting>. Dostęp 19.11.2019.
25. Ziance RJ. Roles for pharmacy in combatting counterfeit drugs. *J Am Pharm Assoc*. 2003; 2008: e71–e88. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2008.07069>.
26. Kao SL, Chan CL, Tan B, et al. An unusual outbreak of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2009; 360: 734–736. <https://doi.org/10.1056/NEJMco0807678>.
27. Chaubey SK, Sangla KS, Suthaharan EN, Tan YM. Severe hypoglycemia associated with ingesting counterfeit medication. *Med J Aust*. 2010; 192: 716–717.
28. Kuramoto N, Yabe D, Kurose T, Seino Y. A case of hypoglycemia due to illegitimate sexual enhancement medication. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 108: e8–e10. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.02.014>.
29. Vo KT, van Wijk XM, Lynch KL, Wu AH, Smollin CG. Counterfeit Norco poisoning outbreak - San Francisco Bay Area, California, March 25–April 5, 2016. Dostępny w Internecie: [https://www.medscape.com/viewarticle/862685\\_4](https://www.medscape.com/viewarticle/862685_4). Dostęp 19.11.2019.
30. Barber T, Jacyna M. Acute lead intoxication from medications purchased online presenting with recurrent abdominal pain and encephalopathy. *J R Soc Med*. 2011; 104: 120–123.
31. Large quantities of counterfeit apparel and illegal foreign pharmaceuticals seized in Sacramento-area searches. Dostępny w Internecie: <https://www.ice.gov/news/releases/large-quantities-counterfeit-apparel-and-illegal-foreign-pharmaceuticals-seized>. Dostęp 19.11.2019.
32. Rynekzdrowia.pl. Dostępny w Internecie: <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/GIF-nie-ma-problemu-falszywych-lekow-w-polskich-aptekach,185157,6.html>. Dostęp 19.11.2019.
33. Główny Inspektorat Farmaceutyczny. Dostępny w Internecie: <https://www.gif.gov.pl/pl/nadzor/sfalszowane-produkty-le/informacje-ogolne/sfalszowane-produkty-le/479,Fakty.html>. Dostęp 19.11.2019.
34. Rynekzdrowia.pl. Dostępny w Internecie: <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Ministerstwo-Zdrowia-stawia-na-edukacje-nt-falszywych-lekow,177192,6.html>. Dostęp 19.11.2019.
35. Rynekzdrowia.pl. Dostępny w Internecie: <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Podrobki-lekow-kraza-w-internecie-i-staja-sie-coraz-wiekszym-problemem,175060,6.html>. Dostęp 19.11.2019.
36. Merks P, Świeczkowski D, Byliniak M, Drozd M, Krupa K, Jaguszewski M, Brindley DA, Naughton BD. The European Falsified Medicines Directive in Poland: background, implementation and potential recommendations for pharmacists. *Eur J Hosp Pharm*. 2018; 25(1): 10–15. doi: 10.1136/ejpharm-2016-000970.
37. Policja.pl. Dostępny w Internecie: <http://www.policja.pl/pol/aktualnosci/60550,Uwazajmy-na-sfalszowane-leki.html>. Dostęp 19.11.2019.
38. Policja.pl. Dostępny w Internecie: <http://www.policja.pl/pol/aktualnosci/66968,dok.html>. Dostęp 19.11.2019.
39. Policja.pl. Dostępny w Internecie: <http://www.policja.pl/pol/aktualnosci/65720,dok.html>. Dostęp 19.11.2019.
40. Główny Inspektor Farmaceutyczny. Dostępny w Internecie: <https://www.gif.gov.pl/pl/nadzor/sfalszowane-produkty-le/zespol-ds-sfalszowanychc/103,Zespol-ds-Sfalszowanychc-Produktow-Leczniczych.html>. Dostęp 19.11.2019.
41. Jak państwo walczy z falszywymi lekami? Odpowiada wiceminister zdrowia? Rynekaptek.pl Dostępny w Internecie: <http://www.rynekaptek.pl/prawo/jak-panstwo-walczy-z-falszywymi-lekami-odpowiada-wiceminister-zdrowia,26307.html>. Dostęp 19.11.2019.
42. Sholy L, Gard P, Williams S, MacAdam A. Pharmacist awareness and views towards counterfeit medicine in Lebanon. *Int J Pharm Pract*. 2018; 26(3): 273–280. doi: 10.1111/ijpp.12388.
43. Nagaraj A, Tambi S, Biswas G, Ganta S, Kumawat H, Mathur G. Counterfeit medication: Perception of doctors and medical wholesale distributors in western India. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015; 5(Suppl 1): S7–S11. doi: 10.4103/2231-0762.155788.
44. Assi S, Thomas J, Haffar M, Osselton D. Exploring Consumer and Patient Knowledge, Behavior, and Attitude Toward Medicinal and Lifestyle Products Purchased From the Internet: A Web-Based Survey. *JMIR Public Health Surveill*. 2016; 18: 2(2): e34. doi: 10.2196/publichealth.5390.
45. Włodarczak U, Świeczkowski D, Religioni U3, Jaguszewski M4, Krysiński J, Merks P. Awareness of the implementation of the Falsified Medicines Directive among pharmaceutical companies' professionals in the European Economic Area. *Pharm Pract (Granada)*. 2017; 15(4): 1031. doi: 10.18549/PharmPract.2017.04.1031.
46. Binkowska-Bury M, Wolan M, Januszewicz P, Mazur A, Fijalek ZE. What Polish hospital healthcare workers and lay persons know about counterfeit medicine products? *Cent Eur J Public Health*. 2012;20(4):276–81.
47. Binkowska-Bury M, Januszewicz P, Wolan M, Sobolewski M, Krauze M, Fijalek ZE. Counterfeit medicines in Poland: opinions of primary healthcare physicians, nurses and lay persons. *J Clin Nurs*. 2013; 22(3–4): 559–568. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04166.x.



Article

# Falsified Drugs in the Opinion of Patients Diagnosed with Cardiovascular Diseases—Nationwide and Cross-Sectional Study on the Example of EU-Member Country

Damian Świeczkowski <sup>1</sup>, Szymon Zdanowski <sup>2</sup> , Piotr Merks <sup>3,4</sup> and Miłosz Jaguszewski <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> First Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Debinki 7, 80-211 Gdańsk, Poland; damian.swieczkowski@gumed.edu.pl

<sup>2</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, Poland; szymon.zdanowski@gumed.edu.pl

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, Collegium Medicum, Cardinal Stefan Wyszyński University, 01-938 Warsaw, Poland; piotrmerks@googlemail.com

<sup>4</sup> Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Collegium Medicum in Bydgoszcz, 85-089 Bydgoszcz, Poland

\* Correspondence: milosz.jaguszewski@gumed.edu.pl



**Citation:** Świeczkowski, D.; Zdanowski, S.; Merks, P.; Jaguszewski, M. Falsified Drugs in the Opinion of Patients Diagnosed with Cardiovascular Diseases—Nationwide and Cross-Sectional Study on the Example of EU-Member Country. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 3823. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073823>

Academic Editor: Arpita Basu

Received: 3 February 2021

Accepted: 1 April 2021

Published: 6 April 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

In 2005, The Centre for Medicines in the Public Interests estimated that falsified medicines' global market might be worth roughly 70 billion dollars (58 billion Euros) by 2010 [1]. Recent data provided by the European Commission suggests that in 2015, customs officials seized about 40 million falsified drugs and estimated their value at 650 million Euros [2]. The Food and Drug Administration (FDA) has stated that between 2007–2008, 246 people died due to a serious allergic adverse event resulting from using falsified heparin [3]. It is worth mentioning that oncological drugs remain an important target of falsification, of which a good example is a bevacizumab (Avastin). In 2012, several batches of Avastin were falsified and did not contain any active pharmaceutical ingredients (API) [4]. According to the WHO, nearly 64% of antimalarial drugs dispensed in Africa should be considered falsified [5]. This problem has been observed not only in developing societies, but also in well-developed countries, which have at least, in theory, several protective mechanisms aimed at diminishing the dangers related to illegal drugs [6,7]. From a practical point

of view, Poland, as a border country of the EU, remains a strategic place in preventing pharmaceutical crimes.

Consequently, the situation in Poland may have a direct impact on patient safety throughout Europe. In this context, it is worth recalling that in September 2016, near Bydgoszcz in central Poland, police discovered one of the first illegal pharmaceutical factories in Europe, and one of the largest in the world, and seized 430 thousand ampoules and tablets containing steroids and 100 thousand tablets for erectile dysfunction worth over 17 million PLN (Polish currency, approximately 4 million United States dollars) [8]. Finally, falsified medications should be perceived as a matter of vital importance, highlighting the need for interprofessional collaboration between agencies dedicated to health promotion, law enforcement authorities, as well as those responsible for creating drug policy, which can be seen via the example of cooperation between the WHO, the UN Office of Drugs and Crime (UNODC), and Interpol [9].

In light of this observation, we have identified in Europe intensified efforts to minimize the potential harm that the pandemic of falsified medications may cause to chronically ill patients, among others, those diagnosed with cardiovascular diseases. The new regulations, called the Falsified Medicines Directive (FMD), have recently been introduced in the European community. Thanks to these regulations, we can finally estimate the scale of the mentioned herein phenomenon throughout legal trade (particularly in community and hospital pharmacies). Secondly, it should ensure the safer profile of dispensed medications and increase access to more accurate data about routine drug dispensation [10]. It should be added that apart from new responsibilities for producers and wholesalers, one of the most critical issues which the FMD has introduced is authentication, defined as verification of the drug authenticity before dispensing it to the patient. In this sense, the community pharmacy will be dedicated to protecting the patient from falsified drugs from the patient's perspective. Additionally, authentication will also be introduced into the hospital setting, influencing workflow and possibly generating additional costs and human efforts [11].

In light of the pandemic of falsified medications and recent legislative efforts, understanding the patient perspective on falsified medicines is warranted, both from the practical point of view and the impact on the current state of knowledge. Our study could be a starting point for designing educational initiatives to improve awareness of the risks related to falsified products among modern societies. The needs of patients suffering from cardiovascular diseases, particularly considering the epidemiology, should be regarded as especially important.

Our study aimed to investigate and understand the perspectives regarding falsified medications among patients diagnosed with cardiovascular diseases and then compare this perspective with patients not suffering from a chronic condition. The study also has educational value in that it contributes to improving patient knowledge about the phenomenon. Finally, our findings can also be understood in the context of public health and could be helpful for governments and other authorities responsible for drug policy in Europe.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design and Sample Selection

This is an observational cross-sectional study using a quantitative approach in CATI's applied form (Computer-assisted telephone interviewing). In studies based on CATI, interviews with respondents are conducted by phone, and the researcher or qualified pollster can use advanced software dedicated to collecting data. This process facilitates the collection of data and directly impacts the quality of the obtained information. The presented study was conducted simultaneously among two groups: (i) Respondents who declared being chronically ill and suffering from cardiovascular diseases (study group), and (ii) respondents who reported not being sick chronically (control). Only participants below 50 years of age were included in the mentioned above cohorts. Our research was conducted in cooperation with a professional public opinion research center

(<https://www.biostat.com.pl>, accessed on 1 April 2021) and achieved fair representation in gender, age, and residence (geographical representative). No incentives were offered to participants.

## 2.2. Questionnaire Development—A Pilot Study, Face and Content Validity, Content

Our study is cross-sectional, in which the applied research tool was an authorial questionnaire prepared by the research team. This tool was evaluated during a pilot study among 110 respondents from a selected community pharmacy in Poland's central part [12].

Due to financial and practical limitations (e.g., length of the questionnaire could be associated with the tiredness of respondents), after the pilot study, the questionnaire was shortened, and the final questions were selected after extensive discussion among the research team and an independent consultant employed in the pharmaceutical industry (face and content validity). The questionnaire was then also tested by the Gunning Fog index, achieving high and satisfactory text readability. Linguistic, stylistic, and grammatical correctness were assessed. Finally, the proper research tool was discussed with patients diagnosed with cardiovascular diseases ( $n = 10$ ) and the patients' opinions about the questionnaire were collected. In this final step of preparing the questionnaires, patients had the opportunity to share their opinion and provide tips/advice on how the tool could be improved.

The questionnaire consisted of seven questions and was divided into two parts. The first part (questions 1–3) provided information related to the diagnosis of cardiovascular diseases, hospital admissions within the past 12 months related to chest pain and/or myocardial infarction (MI), and the patient's financial situation (the latter based on the previously met form of evaluation of the respondent's economic condition used in the questionnaire and adapted to our needs). The second part (questions 4–7) aimed at a multi-dimensional evaluation of the patient's perspective on falsified drugs, among others, in the context of understanding the definition of a falsified drug, epidemiological background, safety concerns, as well as the potential of falsification of the particular therapeutic group. Questions were based on a Likert scale. The questionnaire is attached in Supplementary File 1. The version attached in the appendix was translated into English by one of the research team members, an American Native Speaker with medical education and experience in proofreading academic articles.

## 2.3. Statistical Analysis

The statistical analysis was performed by an external company involved in collecting the data and experienced in data analysis for scientific purposes. Descriptive statistics and more advanced statistical methods were applied. Categorical variables are provided with percentages. We used the Pearson chi-square test to compare categorical variables. A two-sided P value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

For each of the questions listed in Table 1, a logistic regression model was constructed, and the odds ratios for all variables included in the model were presented. Patients were divided into groups based on the provided responses, i.e., for "1" patients with responses indicating a satisfactory level of knowledge (see Table 1); for "0" the others. The independent variables included sociodemographic features (age, gender, level of education), financial situation, and information about chronic diseases (coronary artery disease, heart failure, hypertension, diabetes). We decided to build our model based on the assumption that for each question, at least half of the responses should indicate a satisfactory level of knowledge (Table 1). Among the independent variables, we also included information regarding hospital admission due to chest pain or myocardial infarction during the previous 12 months. Our model used a backward stepwise approach, assuming that all independent variables were initially included, consequently eliminating those that contributed the least to the suggested model. The summary of regression analysis is attached in Supplementary File 2.

**Table 1.** Responses indicating a satisfactory level of knowledge.

	<b>Responses Indicating the Satisfactory Level of Knowledge</b>
<b>Question Four</b>	
A falsified drug contains no active substance (API) or has an inappropriate amount of API.	definitely agree, agree
A falsified drug contains expired substances.	definitely agree, agree
A falsified drugs contains poisonous substances.	definitely agree, agree
A falsified drug contains an incorrect amount of API.	definitely agree, agree
<b>Question Five</b>	
The problem of drug counterfeiting does not exist in Poland.	I do not agree, definitely do not agree
One in a hundred medications in Poland is falsified.	definitely agree, agree
From a global perspective, 10% of all medicines are falsified drugs.	definitely agree, agree
Community pharmacies are the only place that ensures the secure purchasing of drugs and can guarantee that the drug has not been falsified.	definitely agree, agree
Purchasing drugs on the Internet is associated with a higher risk of receiving falsified drugs.	definitely agree, agree
I would be able to distinguish a falsified drug from a non-falsified one.	I do not agree, definitely do not agree
<b>Question Six</b>	
A falsified drug would not hurt, but it also would not help.	I do not agree, definitely do not agree
Falsified drugs can worsen the health status.	definitely agree, agree
A falsified drug is as safe as a non-falsified drug.	I do not agree, definitely do not agree
A falsified drug can kill.	definitely agree, agree
<b>Question Seven</b>	
Drugs accelerating weight loss	definitely agree, agree
Anabolic steroids	definitely agree, agree
Sexual enhancers	definitely agree, agree
Drugs lowering blood pressure	definitely agree, agree
Medications for diabetes	definitely agree, agree
Analgesics	definitely agree, agree
Antibiotics	definitely agree, agree
Antiplatelet and antithrombotic drugs	definitely agree, agree

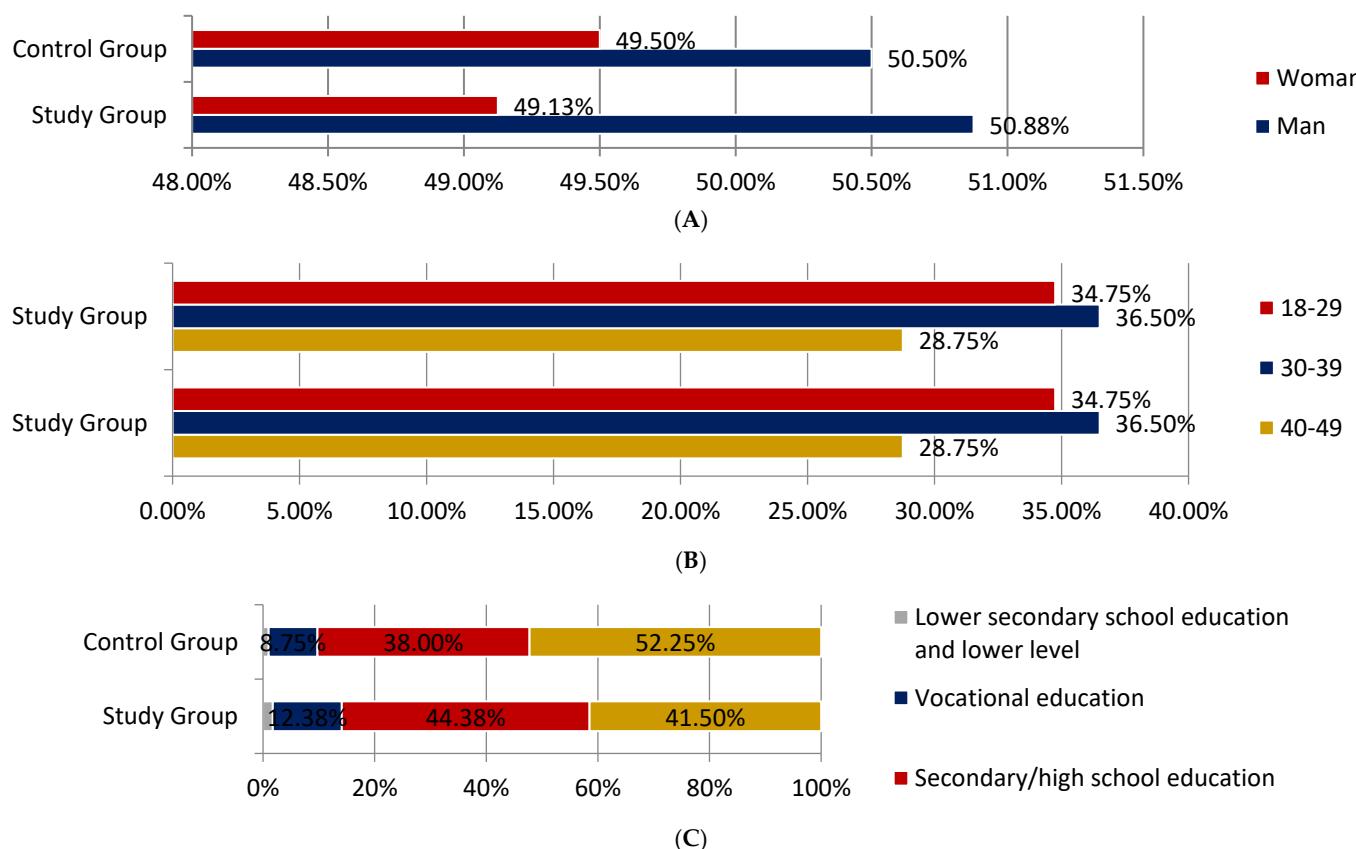
#### 2.4. Ethical Consent

Our research was a non-interventional, cross-sectional survey conducted by an independent, external company (<https://www.biostat.com.pl>, accessed on 1 April 2021). In light of this, it was not necessary to obtain ethical consent to conduct the study. There was no risk to patients who participated in this study, and their participation in our research could prove to have some educational value. Interviews were collected outside of the clinical setting. Moreover, according to the Polish pharmaceutical law, ethical approval is not required for non-interventional studies [13].

### 3. Results

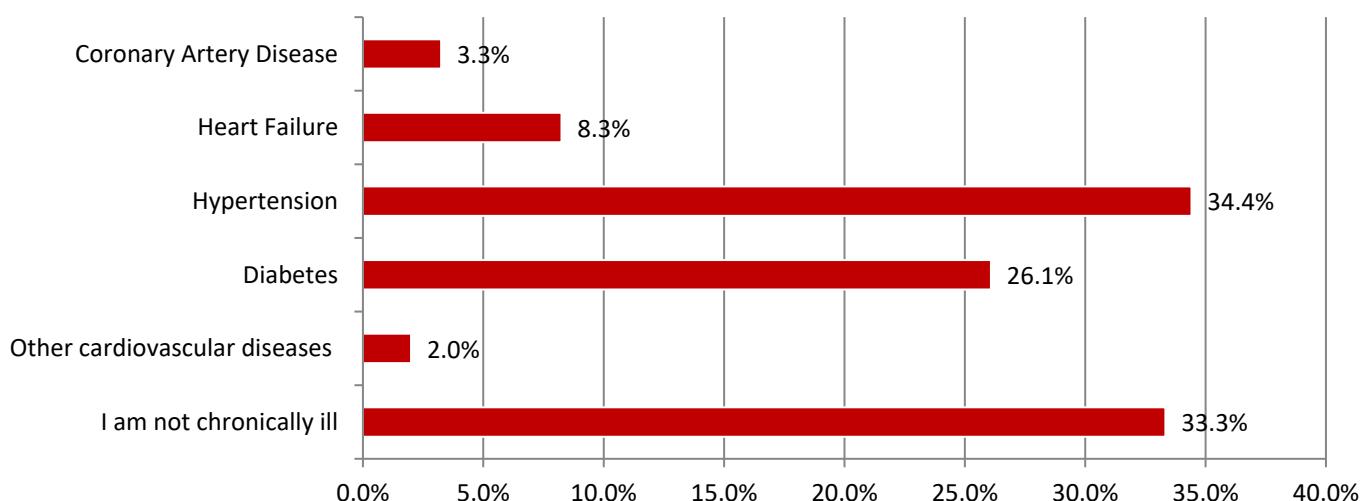
#### 3.1. Setting

We enrolled a total of 1200 participants, 800 in the study group and 400 in control. More than 50% of respondents were men in both groups, while women constituted 49.13% and 49.50% surveyed (Figure 1A). Both in the control and the study group, individuals between 30 and 39 were the majority (36.5%) (Figure 1B). The study group was dominated by patients with secondary education, representing 44.38% of the total population. On the other hand, there were more respondents with higher education in the control group 52.25% (Figure 1C).



**Figure 1.** (A) Gender of respondents. (B) Age of respondents. (C) The level of education.

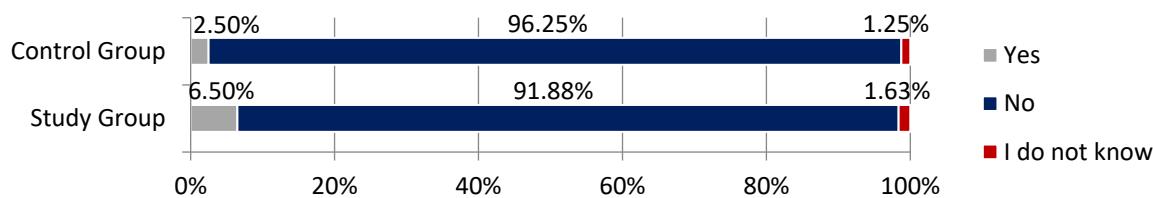
Arterial hypertension was the most commonly declared chronic disease. This answer was provided by almost one in every three individuals (34.42%). Coronary artery disease, heart failure, and other diseases affected fewer patients (3.25%, 8.25%, and 2.00%, respectively). A detailed distribution of responses has been summarized in Figure 2. The respondents who declared that they were not suffering from a chronic disease should be understood as the control group (33.33%).



**Figure 2.** The chronic diseases among respondents (“I am not chronically ill” control group).

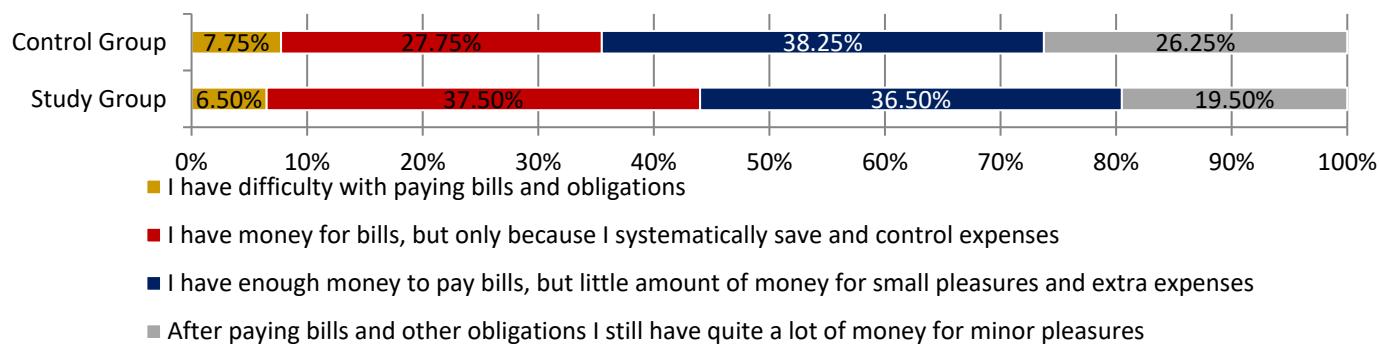
During a review of the patient’s health over the past 12 months, admission to a hospital due to the occurrence of chest pain or/and myocardial infarction was required only in a

small number of our participants. Hospitalization occurred in 6.5% of cases in the study group and 2.5% in the control group (Figure 3).



**Figure 3.** Hospital admission in the previous 12 months due to chest pain or myocardial infarction (MI).

Respondents were then requested to assess their financial status. Participants in the study cohort frequently claimed that they have enough financial sources (money) to pay the bills (accounts). However, they believe this is only due to regularly saving money and controlling their expenses (37.50%) (Figure 4).



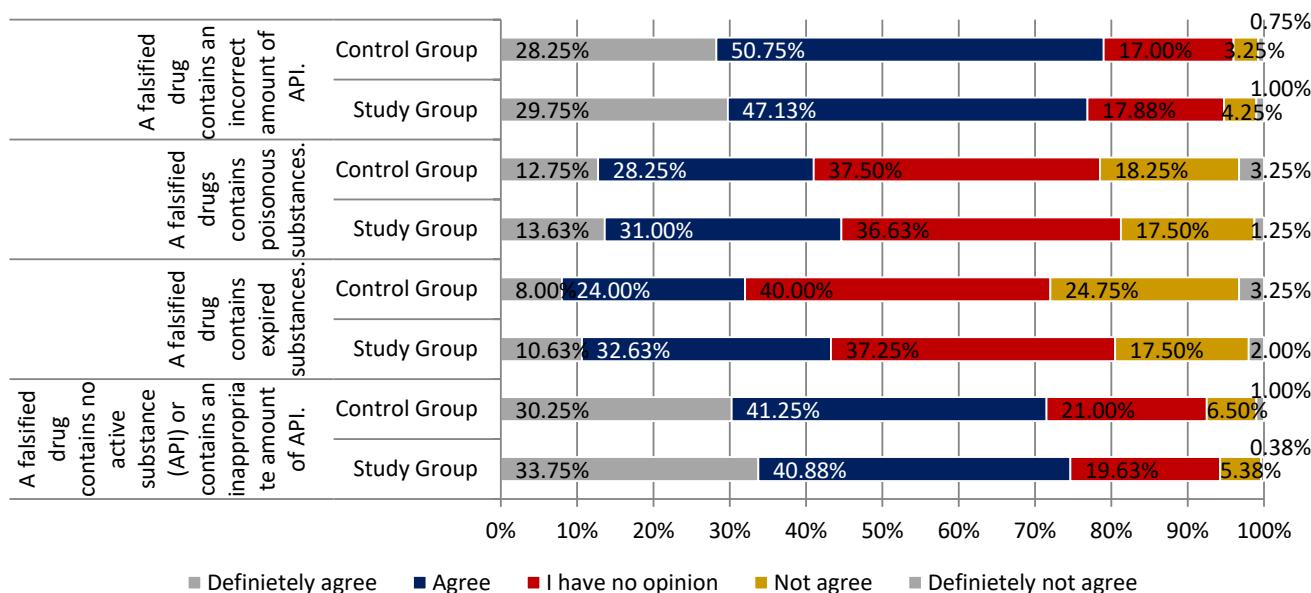
**Figure 4.** The financial status of respondents.

### 3.2. Main Findings

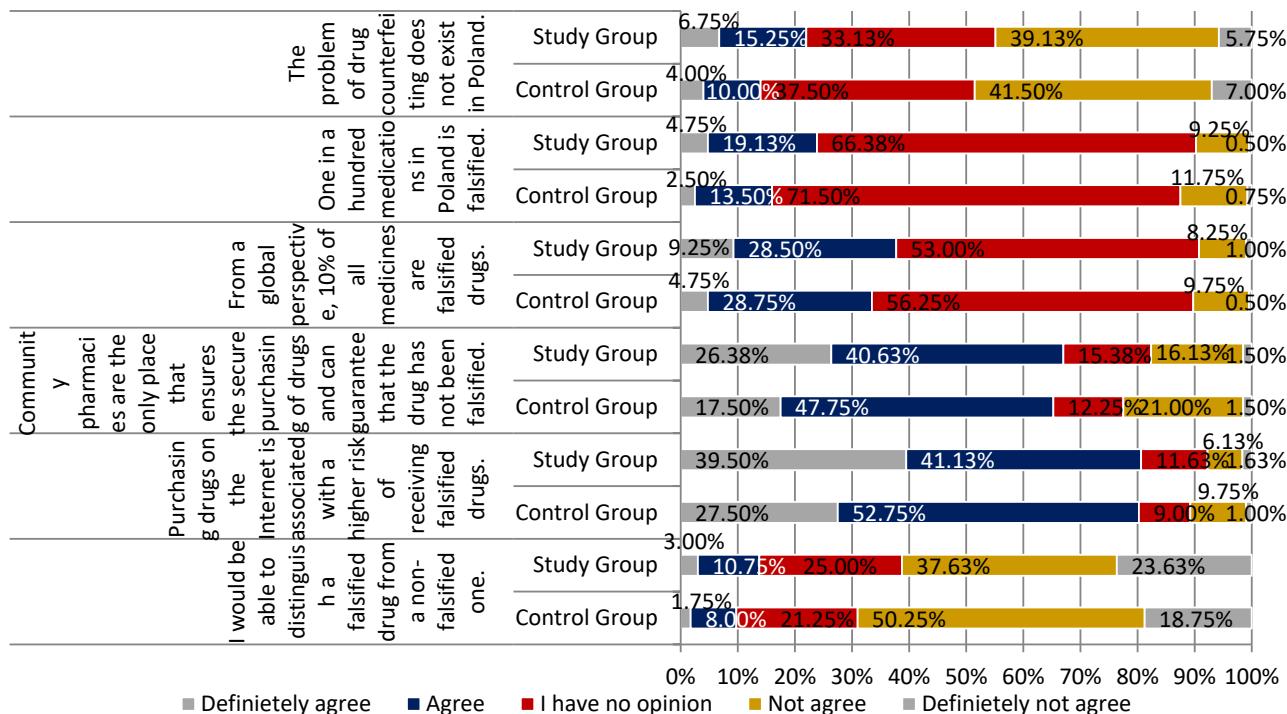
In both the study and the control groups, participants mostly agreed with the statement that a falsified drug does not contain any active pharmaceutical ingredient or contains the incorrect amount of API (respectively, 74.63% and 71.50%). Both groups replied similarly to the statement that falsified drugs have poisonous substances, with less than half of the study group's respondents, and those in control assessing this statement as pertinent (respectively, 43.63% and 41.00% of respondents). According to an overwhelming majority of respondents, both in the study and the control group, falsified medicines contain the wrong amount of API, which is correct (76.88% and 79.00%, respectively).

Few individuals agreed with the statement that the problem of drug counterfeiting does not exist in Poland, with a slightly higher percentage of positive answers identified among respondents from the study group (22.00% vs. 14.00% from the control group). The difference in the distributions of responses in each group was statistically significant ( $p < 0.05$ ). The vast majority of participants agreed that community pharmacies are the only place that ensures the secure purchasing of drugs and guarantees that the drug has not been falsified (67.01% study group and 65.25% control group;  $p < 0.01$ ). The majority of respondents were convinced that purchasing drugs on the Internet is associated with a higher risk of receiving falsified drugs. More than 80% of the respondents agreed with this statement 80.63% of respondents from the study group and 80.25% of the control group respondents (definitely yes, somewhat yes). The difference in the distributions of responses in each group was statistically significant ( $p < 0.001$ ). More than half of the participants claimed that they could not distinguish a falsified drug from a non-falsified one. There were slightly more respondents who felt this way in the control group than in the study group (69.00% and 61.26%;  $p < 0.01$ ). Participants agreed that falsified drugs can worsen the

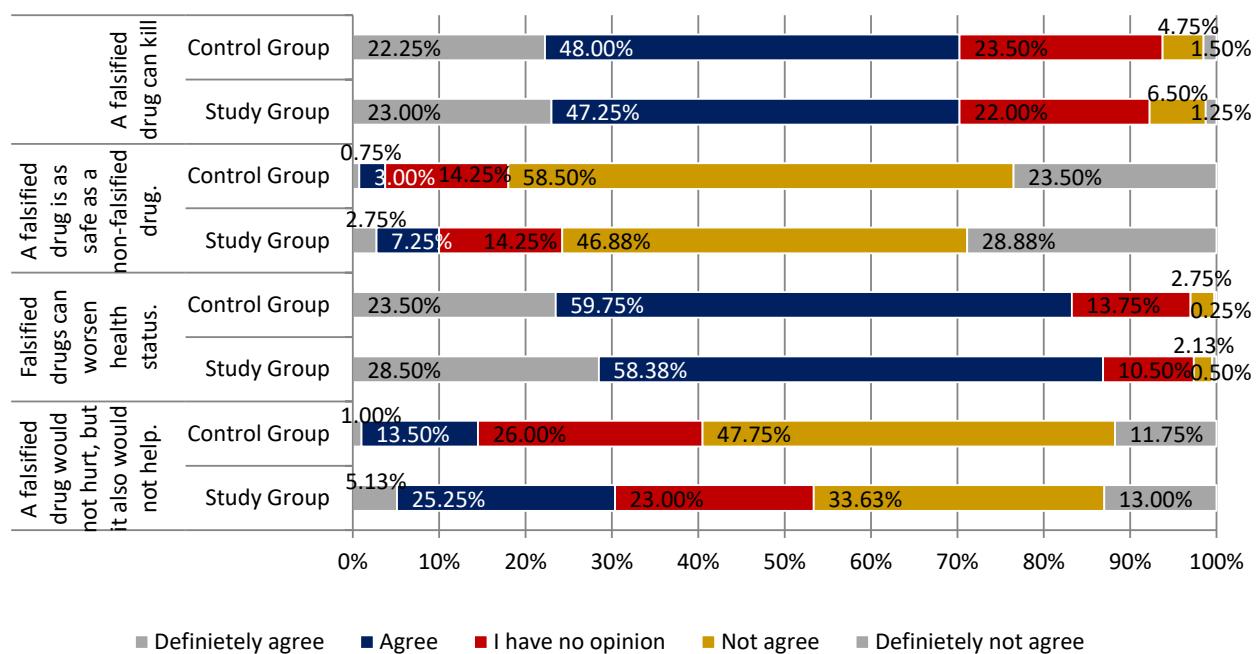
health status (86.88% of respondents in the study group and 83.25% in the control group). The vast majority of respondents did not agree with the statement that a falsified drug is as safe as a non-falsified drug (study group 75.76% and control group 82.30%;  $p < 0.001$ ). All the above-mentioned main findings are summarized in Figures 5–7.



**Figure 5.** Falsified drugs in the opinion of respondents from the study and control group part 1.

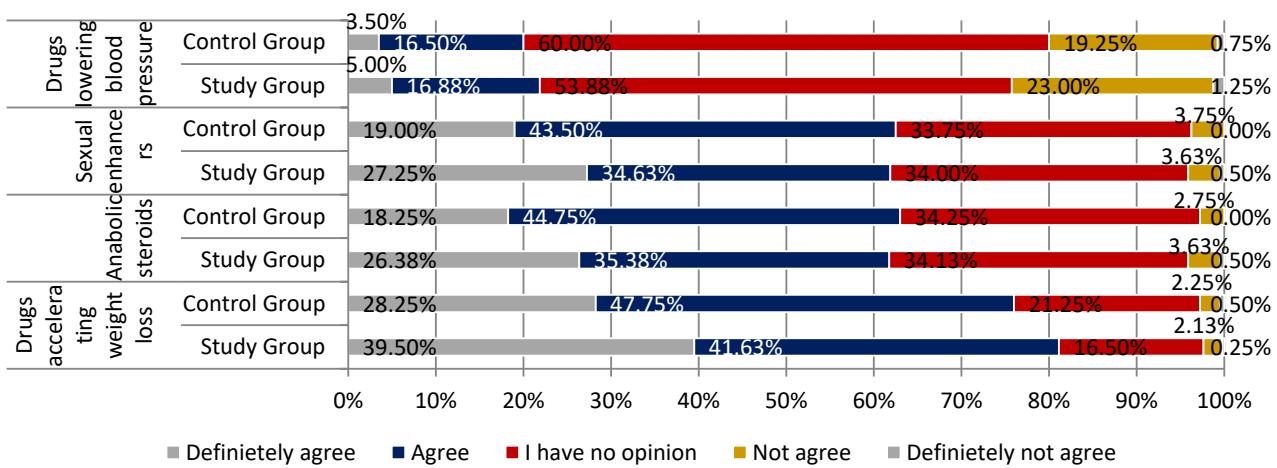


**Figure 6.** Falsified drugs in the opinion of respondents from study and control group part 2.

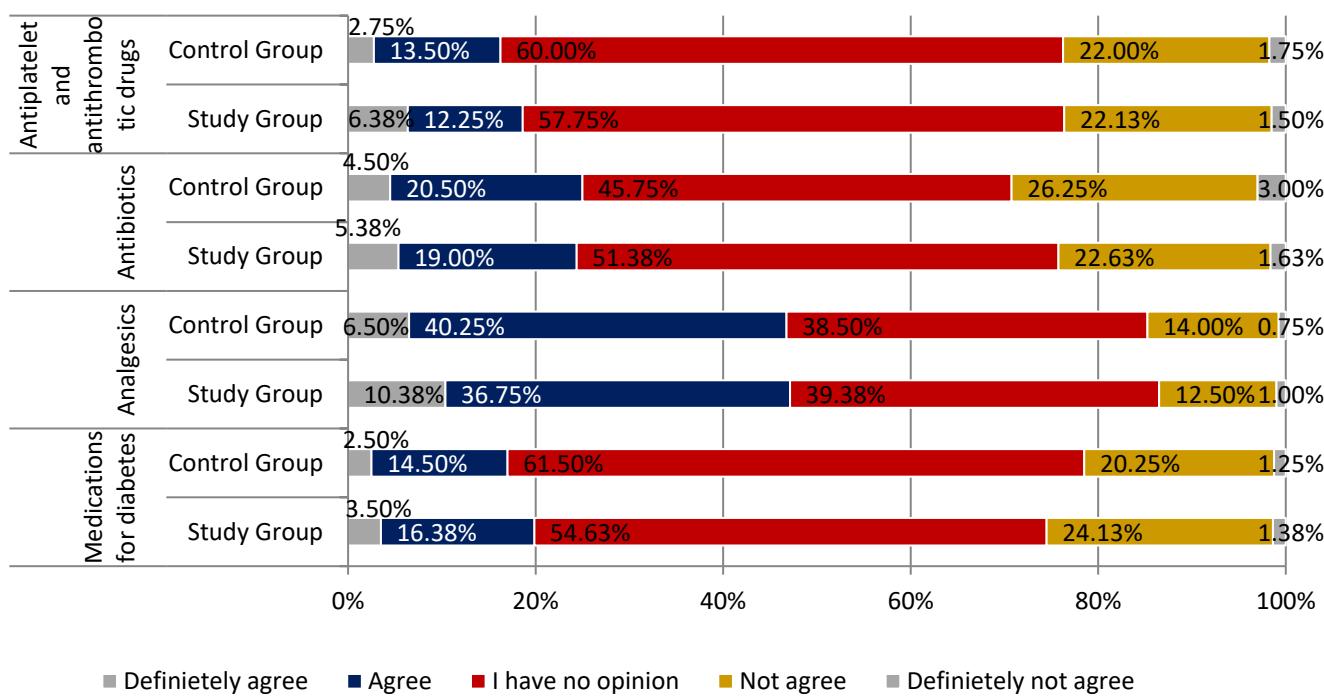


**Figure 7.** Falsified drugs in the opinion of respondents from the study and control group part 3.

Respondents from both groups agreed with the statement that the most commonly falsified drugs are those accelerating weight loss. A larger percentage of people convinced this statement is true was observed in the study group (respectively, 81.13% of respondents in the study group and 76.00% in the control group;  $p < 0.01$ ). Compared to the previous statement, a slightly smaller number of respondents considered anabolic steroids as the most common drugs that are falsified (respectively, 61.76% and 63.00% of responses;  $p < 0.01$ ). In the case of drug potency, the distribution of responses was similar to that achieved in the context of anabolic steroids. Sexual enhancers were believed to be the most commonly falsified drugs. A small group of respondents agreed with the statement that antiplatelet and antithrombotic drugs are the most commonly falsified drugs (18.63% of respondents from the study group and 16.25% of the respondents from the control group). Every fourth respondent did not consider this sentence correct (23.63% and 23.75% of respondents). This part of the questionnaire is summarized in Figures 8 and 9 (parts 1 and 2).



**Figure 8.** The most frequently falsified medicines in the opinion of respondents summary (part 1).



**Figure 9.** The most frequently falsified medicines in the opinion of respondents summary (part 2).

### 3.3. Logistic Regression

The results obtained from logistic regression indicated that individuals who had a higher education degree had 70% higher odds of selecting an answer, indicating a satisfactory level of knowledge in question four (Table 1). For patients diagnosed with diabetes, these odds increased by 40%. The result in question five was significantly influenced by whether the patient suffered from chronic cardiovascular disease and was hospitalized during the last 12 months ( $p < 0.05$ ). Patients diagnosed with cardiovascular diseases had lower odds of obtaining a score indicating high knowledge, i.e., three or more responses indicating a satisfactory level of knowledge ( $OR = 0.54$ ). However, those hospitalized patients were almost twice as likely to get a high score as the rest of the population ( $OR = 1.89$ ). In this model, only the ratio with the variable 'non-satisfactory financial situation' was significantly different from zero ( $p < 0.001$ ). The chance to get a high score in question six was 71% lower in this group compared with the rest of the population.

In summary, patients diagnosed with cardiovascular diseases and those with a "non-satisfactory financial situation" had significantly decreased likelihoods of obtaining a high score in general knowledge on falsified medications, based on the number of responses indicating the satisfactory level of knowledge. Both variables decreased this chance by 40% (respectively,  $OR = 0.64$  and  $OR = 0.58$ ). A detailed summary of the logistic regression model is described in tables (Tables 2–6) and Supplementary File 2.

**Table 2.** Question four—logistic regression model; two or more responses indicating the satisfactory level of knowledge.

	Estimator	Standard Error	z	p-Value
Secondary/high school education	0.01	0.21	0.03	0.97
Higher education	0.53	0.21	2.5	0.01
Diabetes	0.34	0.17	2	0.04
Intercept	0.92	0.19	4.9	0

**Table 3.** Question five—logistic regression model; three or more responses indicating the satisfactory level of knowledge.

	Estimator	Standard Error	z	p-Value
Cardiovascular diseases	−0.62	0.19	−3.2	0
Hospitalization	0.64	0.33	1.9	0.05
Intercept	0.92	0.07	13	0

**Table 4.** Question six—logistic regression model; two or more responses indicating the satisfactory level of knowledge.

	Estimator	Standard Error	z	p-Value
Hypertension	0.31	0.19	1.7	0.09
Hospitalization	−0.54	0.33	−1.6	0.1
Financial situation—good	−0.03	0.24	−0.14	0.89
Financial situation—satisfactory	−0.19	0.24	−0.79	0.43
Financial situation—non-satisfactory	−1.2	0.31	−4	0
Intercept	2	0.2	9.8	0

**Table 5.** Question seven—logistic regression model; four or more responses indicating the satisfactory level of knowledge.

	Estimator	Standard Error	z	p-Value
Gender—Male	0.19	0.12	1.6	0.1
Diabetes	0.22	0.13	1.7	0.09
Hospitalization	0.41	0.26	1.5	0.12
Intercept	−0.45	0.09	−4.9	0

**Table 6.** All questions—logistic regression model; eleven or more responses indicating the satisfactory level of knowledge.

	Estimator	Standard Error	z	p-Value
Age 30–39	0.27	0.15	1.9	0.06
Age 40–49	0.01	0.15	0.08	0.93
Cardiovascular diseases	−0.45	0.19	−2.3	0.02
Hospitalization	0.49	0.3	1.6	0.1
Financial situation—good	0.08	0.17	0.48	0.63
Financial situation—satisfactory	−0.19	0.17	−1.1	0.26
Financial situation—non-satisfactory	−0.54	0.26	−2.1	0.04
Intercept	0.68	0.16	4.2	0

#### 4. Discussion

The presented study is the first example in the world of representative research conducted among participants with self-declared cardiovascular diseases aimed at defining the patients' perspective on falsified (counterfeited) medicinal products. Implementation of a specific protocol based on the study (patients with self-declared cardiovascular diseases) and the control group (not chronically ill) should be considered a unique motive in social pharmacy and the social medicine disciplines. Recently, falsified drugs have become an essential topic in cardiology. Antignac et al. [14] evaluated that amlodipine and captopril were the most frequently identified cardiovascular drugs with poor quality in Africa.

It should be noted that the results obtained from research conducted thus far have led to highly contradictory and incomplete information. This could be due to the lack of fair representation in prior research groups. In previous studies, one can find a juxtaposition of the healthcare professionals' perspective compared to the layperson's perspective. To the best of our knowledge, our study is the first scientific attempt to confront opinions on

falsified medications among the chronically ill versus those not chronically ill [15,16]. In light of these observations, our research not only helps bridge the gap in current knowledge and remains attractive from a theoretical point of view, but also provides a strong practical background.

Respondents defined falsified medications as a product not containing an active pharmaceutical ingredient or an incorrect API quantity. Participants were sure about the higher risk associated with purchasing drugs on the Internet than in more traditional ways; however, respondents from the study group (self-declared occurrence of cardiovascular diseases) were more convinced of this. Indeed, online purchasing remains an important place for the distribution of falsified drugs [17,18]. These results are optimistic because most participants were aware of the existing dangers related to a non-traditional way of delivering medicinal products. These findings are essential in light of recent studies highlighting the almost unlimited accessibility of anabolic steroids and testosterone via the Internet. Such products are characterized by their very high potential of falsification [19]. Purchasing medicinal products via the Internet remains the main reason for patients having drugs containing falsified API or not containing any active substances. Such a scenario was seen in Japan with anti-obesity products, where scientists identified sibutramine in the herbal supplements [20]. In our study, respondents agreed that community pharmacy subsets were the only place that guaranteed the safety and quality of drugs (the availability of non-falsified medicines). Respondents from the study group were more convinced of this statement. The participants were convinced that they would not distinguish falsified medications and non-falsified drugs, with the respondents from the study group slightly more confident in this matter. Following the patients' perspectives, the most frequently falsified medications are believed to be drugs included in the following groups: Anti-obesity, anabolic steroids, those for erectile dysfunction, and more rarely, analgesics. More respondents in the study group supported the appropriateness of this statement. Many participants did not have a sufficient level of knowledge to assess the possibility of falsification among hypertensives, antidiabetics, antibiotics, antiplatelet, or antithrombotic agents.

This research can support the designing and implementation of interventions or educational programs dedicated to improving patients' awareness in the context of the potential harm of falsified medicines. Thus far, the actions provided by governments and international organizations have been focused on chain distribution or implementing new initiatives, e.g., Falsified Medicines Directive (FMD) by the European Commission [21,22]. Undoubtedly, authentication seems to be a reasonable solution to detect falsified, expired, or recalled drugs, even if we anticipate that some technical problems may occur during this process [23,24]. Experts have suggested that authentication should be supported by an advanced tool such as software with audio and visual feedback, which can improve the accuracy of detection and positively impact the pharmacist's awareness [25]. Educational programs and a more systematic approach to the problem mentioned can minimize the potential harm for the patient and raise the awareness of falsification in the public domain [26]. The introduction of FMD is also crucial from a pharmacovigilance point of view, leading to an easier gathering of adverse events and signal monitoring [27]. To adequately understand our findings, it is worth mentioning that not only in Europe or in the United States have governments intensified their efforts to combat the pandemic of falsified drugs, but more strict rules have also been introduced to the Middle East, e.g., in the Iranian legal framework [28], or into Canadian law [29].

Our study has several limitations. The data obtained during this research is based on the respondents' declarations and were not confronted with more objective, clinical information. Moreover, we are familiar with the fact that various terms describe fake drugs, falsified or counterfeit medications. Apart from legal matters, these terms can be used interchangeably. Recently, a new term has been coined, which is to be understood as a compromise "falsified (counterfeit) medicines (FFCms)" [30].

## 5. Conclusions

Awareness of the risks associated with falsified drugs among respondents is high, higher still among patients with cardiovascular diseases, but remains insufficient in both groups. Many respondents did not have a sufficient level of knowledge to assess the possibility of falsification among hypertensives, antidiabetics, antibiotics, antiplatelets, or antithrombotic agents. The presented results should be understood as an important voice in the global discussion about the falsification of medications as a challenge for public health. Our results also facilitate the design of interventions and educational programs to increase the awareness of modern society regarding the pandemic of falsified medications.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph18073823/s1>, Supplementary File 1 Falsified drugs in the opinion of patients diagnosed with cardiovascular diseases, and Supplementary File 2 RESULTS—LOGISTIC REGRESSION MODEL—detailed information.

**Author Contributions:** Conceptualization: D.Ś., P.M., M.J.; methodology: D.Ś., P.M., M.J.; validation: D.Ś., P.M.; data curation: D.Ś., M.J.; writing—original draft preparation: D.Ś.; writing—review and editing: D.Ś., S.Z., P.M., M.J.; visualization—D.Ś.; supervision: M.J.; project administration: D.Ś., M.J.; funding acquisition: M.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Ethical review and approval was waived due to the fact that current research was a non-interventional, cross-sectional survey conducted by an independent, external company (<https://www.biostat.com.pl>, accessed on 1 April 2021) and in light of this, it was not necessary to obtain ethical consent to conduct the study. Interviews were conducted outside clinical settings; nevertheless, this study was conducted according to the guidelines of Declaration of Helsinki.

**Informed Consent Statement:** Oral informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Not applicable.

**Acknowledgments:** We would like to express our sincere gratitude to Biostat Sp. z o.o. for successful cooperation during data acquisition, and to Natalia Cwalina, bilingual American Native Speaker (L1 English, L2 Polish), for linguistic support.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Lee, K.S.; Yee, S.M.; Zaidi, S.T.R.; Patel, R.P.; Yang, Q.; Al-Worafi, Y.M.; Ming, L.C. Combating Sale of Counterfeit and Falsified Medicines Online: A Losing Battle. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 268. [[CrossRef](#)]
2. Coraz Więcej Fałszywych Leków Produkowanych Jest w Polsce—PRAWO. Available online: <https://www.rynekaptek.pl/prawo/coraz-wiecej-falszywych-lekow-produkowanych-jest-w-polsce,17016.html> (accessed on 30 January 2021).
3. Lawsuit: Heparin Caused Dialysis Patient’s Death Breckinridge County Man Died a Day After Receiving Blood Thinner—Nolan Law Group. Available online: <http://nolan-law.com/lawsuit-heparin-caused-dialysis-patient\T1\textquoterights-death/> (accessed on 30 January 2021).
4. Mackey, T.K.; Cuomo, R.; Guerra, C.; Liang, B.A. After counterfeit Avastin®—What have we learned and what can be done? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2015**, *12*, 302–308. [[CrossRef](#)]
5. Fake Pharmaceuticals—Bad Medicine | International | The Economist. Available online: <https://www.economist.com/international/2012/10/13/bad-medicine> (accessed on 30 January 2021).
6. Fayzrakhmanov, N. Fighting trafficking of falsified and substandard medicinal products in Russia. *Int. J. Risk Saf. Med.* **2015**, *27*, S37–S40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Suleman, S.; Wolny, A.; Woldemichael, K.; Tushune, K.; Duchateau, L.; DeGroote, A.; Vancauwenberghe, R.; Bracke, N.; De Spiegeleer, B. Pharmaceutical Regulatory Framework in Ethiopia: A Critical Evaluation of Its Legal Basis and Implementation. *Ethiop. J. Health Sci.* **2016**, *26*, 259–276. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Zlikwidowano Fabrykę Niewłaściwie Produkowanych Leków—PRAWO. Available online: <https://www.rynekaptek.pl/prawo/zlikwidowano-fabryke-niewlastnie-produkowanych-lekow,16088.html> (accessed on 30 January 2021).

9. Mackey, T.K.; Liang, B. Improving global health governance to combat counterfeit medicines: A proposal for a UNODC-WHO-Interpol trilateral mechanism. *BMC Med.* **2013**, *11*, 233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Merks, P.; Swieczkowski, D.; Byliniak, M.; Drozd, M.; Krupa, K.; Jaguszewski, M.; Brindley, D.; Naughton, B.D. The European Falsified Medicines Directive in Poland: Background, implementation and potential recommendations for pharmacists. *Eur. J. Hosp. Pharm.* **2016**, *25*, 10–15. [[CrossRef](#)]
11. Smith, G.; Smith, J.; Brindley, D. The Falsified Medicines Directive: How to secure your supply chain. *J. Generic Med. Bus. J. Generic Med. Sect.* **2014**, *11*, 169–172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. [2017/Nr 2] Leki Sfałszowane w Opinii Pacjentów Polskich Aptek—Jednoośrodkowe Badanie. Farmacja Polska—PTFarm. Available online: <https://ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/farmacja-polska/103/-/26942> (accessed on 30 January 2021).
13. Pharmaceutical Law Act of 6 September 2001. *J. Laws* **2008**, *271*, 37.
14. Antignac, M.; Diop, B.I.; De Terline, D.M.; Bernard, M.; Do, B.; Ikama, S.M.; N'Guetta, R.; Balde, D.M.; Tchabi, Y.; Aly, A.S.; et al. Fighting fake medicines: First quality evaluation of cardiac drugs in Africa. *Int. J. Cardiol.* **2017**, *243*, 523–528. [[CrossRef](#)]
15. Binkowska-Bury, M.; Januszewicz, P.; Wolan, M.; Sobolewski, M.; Krauze, M.; Fijalek, Z. Counterfeit medicines in Poland: Opinions of primary healthcare physicians, nurses and lay persons. *J. Clin. Nurs.* **2012**, *22*, 559–568. [[CrossRef](#)]
16. Binkowska-Bury, M.; Wolan, M.; Januszewicz, P.; Mazur, A.; Fijalek, Z.E. What Polish Hospital Healthcare Workers and Lay Persons Know about Counterfeit Medicine Products? *Cent. Eur. J. Public Health* **2012**, *20*, 276–281. [[CrossRef](#)]
17. Sanada, T.; Yoshida, N.; Matsushita, R.; Kimura, K.; Tsuboi, H. Falsified Tadalafil Tablets Distributed in Japan via the Internet. *Forensic Sci. Int.* **2020**, *307*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Gaudiano, M.C.; Borioni, A.; Antoniella, E.; Valvo, L. Counterfeit Adderall Containing Aceclofenac from Internet Pharmacies. *J. Forensic Sci.* **2016**, *61*, 1126–1130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. McBride, J.A.; Carson, C.C.; Coward, R.M. The Availability and Acquisition of Illicit Anabolic Androgenic Steroids and Testosterone Preparations on the Internet. *Am. J. Men's Health* **2016**, *12*, 1352–1357. [[CrossRef](#)]
20. Yoshida, N.; Numano, M.; Nagasaka, Y.; Ueda, K.; Tsuboi, H.; Tanimoto, T.; Kimura, K. Study on health hazards through medicines purchased on the Internet: A cross-sectional investigation of the quality of anti-obesity medicines containing crude drugs as active ingredients. *BMC Complement. Altern. Med.* **2015**, *15*, 430. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Hamilton, W.L.; Doyle, C.; Halliwell-Ewen, M.; Lambert, G. Public health interventions to protect against falsified medicines: A systematic review of international, national and local policies. *Health Policy Plan.* **2016**, *31*, 1448–1466. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Naughton, B.D.; Smith, J.; Brindley, D. Establishing good authentication practice (GAP) in secondary care to protect against falsified medicines and improve patient safety. *Eur. J. Hosp. Pharm.* **2015**, *23*, 118–120. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Naughton, B.; Roberts, L.; Dopson, S.; Chapman, S.; Brindley, D. Effectiveness of medicines authentication technology to detect counterfeit, recalled and expired medicines: A two-stage quantitative secondary care study. *BMJ Open* **2016**, *6*, e013837. [[CrossRef](#)]
24. Mackey, T.K.; Nayyar, G. A review of existing and emerging digital technologies to combat the global trade in fake medicines. *Expert Opin. Drug Saf.* **2017**, *16*, 587–602. [[CrossRef](#)]
25. Naughton, B.; Roberts, L.; Dopson, S.; Brindley, D.; Chapman, S. Medicine authentication technology as a counterfeit medicine-detection tool: A Delphi method study to establish expert opinion on manual medicine authentication technology in secondary care. *BMJ Open* **2017**, *7*, e013838. [[CrossRef](#)]
26. Ziance, R.J. Roles for pharmacy in combatting counterfeit drugs. *J. Am. Pharm. Assoc.* **2008**, *48*, e71–e91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Beninger, P. Opportunities for Collaboration at the Interface of Pharmacovigilance and Manufacturing. *Clin. Ther.* **2017**, *39*, 702–712. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Kebriaeezadeh, A.; Zaboli, P.; Hashemi-Meshkini, A.; Varmaghani, M.; Gholami, H.; Vazirian, I.; Zekri, H.-S.; Eslamitabar, S. Pharmaceutical laws and regulations in Iran: An overview. *J. Res. Pharm. Pract.* **2016**, *5*, 155–161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Attaran, A. Stopping Murder by Medicine: Introducing the Model Law on Medicine Crime. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2015**, *92*, 127–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Andželković, M.; Björnsson, E.; De Bono, V.; Dikić, N.; Devue, K.; Ferlin, D.; Hanževački, M.; Jónsdóttir, F.; Shakaryan, M.; Walser, S. The development and appraisal of a tool designed to find patients harmed by falsely labelled, falsified (counterfeit) medicines. *BMC Health Serv. Res.* **2017**, *17*, 419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

# The plague of unexpected drug recalls and the pandemic of falsified medications in cardiovascular medicine as a threat to patient safety and global public health: A brief review

Damian Świeczkowski<sup>1</sup>, Szymon Zdanowski<sup>2</sup>, Piotr Merks<sup>3, 4</sup>,  
 Łukasz Szarpak<sup>5, 6</sup>, Régis Vaillancourt<sup>7</sup>, Miłosz J. Jaguszewski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Department of Cardiology, Medical University of Gdańsk, Poland

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Medical University of Gdańsk, Poland

<sup>3</sup>Medical Department, Cardinal Stefan Wyszyński University in Warsaw, Poland

<sup>4</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland

<sup>5</sup>Białystok Oncology Center, Białystok, Poland

<sup>6</sup>Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, Warsaw, Poland

<sup>7</sup>Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada

This paper was guest edited by Prof. Togay Evrin

## Abstract

*Valsartan, losartan, and irbesartan, are widely used in the treatment strategies of cardiovascular medicine diseases, including hypertension and heart failure. Recently, many formulations for the aforementioned diseases contained active pharmaceutical ingredients and had been abruptly recalled from the market due to safety concerns mainly associated with unwanted impurities — nitrosamines, which are highly carcinogenic substances accidentally produced during manufacturing. Along with cardiovascular medications, formulations containing ranitidine were also recalled from the market. This poses a particular threat to public health due to the non-prescription status of these drugs. Regulatory authorities, including the Food and Drug Administration and European Medicines Agency among others, have taken action to minimize patient risk and improve the manufacturing quality as well as re-checking current guidelines and recommendations. While these steps are necessary to avoid further recalls, authorities should remember the growing concerns of patients regarding the safety and efficacy of pharmacotherapy. Apart from the genuine manufacturing mistakes mentioned above, falsified and counterfeit medications should be at the heart of global attention. The lack of a well-accepted definition of falsified/counterfeit medications has impeded political and scientific efforts to mitigate risk of this phenomenon. Falsified Medicines Directive should be considered the most pivotal legislation recently enacted to harmonize international cooperation. In summary, one should remember that only international and direct collaboration between patients, stakeholders, and authorities be considered a remedy for a pandemic of falsified medicines and plague of unexpected recalls due to safety concerns.* (Cardiol J 20XX; XX, X: xx-xx)

**Key words:** drug recalls, counterfeit drugs, pharmacovigilance, public health, angiotensin II type 1 receptor blockers

**Address for correspondence:** Damian Świeczkowski, BA, MPharm, First Department of Cardiology, Medical University of Gdańsk, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk, Poland, tel: +48 732 022 498, e-mail: damian.swieczkowski@gumed.edu.pl

Received: 2.09.2020

Accepted: 20.11.2020

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

## Introduction: The complexities of pharmaceutical policy

One of the primary purposes of pharmaceutical policy is to ensure that patients have access to effective and safe medicines, safe not only in terms of acceptable risk associated with the treatment but also regarding the quality of drug formulation [1]. International differences, complex characteristics of the pharmaceutical market with sometimes conflicting objectives among stakeholders, and the rapid development of pharmaceutical and medical sciences have multiplied problems with good governance of the pharmaceutical market, and have constituted a significant challenge for contemporary authorities [2]. Moreover, any reasonable and well-planned pharmaceutical policy should minimize drug shortages — an issue that is increasingly difficult to cope with [3]. Drug re-importation in countries with a well-developed pharmaceutical market can, however, decrease the risk of drug shortages, and should be planned as part of pharmaceutical strategy authorized by governments responsible for public health [4, 5]. On the other hand, re-importation and parallel import, the latter known commonly in the European Union, can introduce drugs of unknown and substandard quality into the market, not to mention falsified and counterfeit medications [6].

Due to the fact that medications should have the highest possible quality, both governments and scientific bodies have created a set of legal and ethical guidelines aimed at ensuring patient safety [7, 8]. From the perspective of clinical importance, clinical drug effectiveness is tested extensively during clinical evaluations, mostly randomized controlled trials [9, 10]. When drugs are introduced into the market, post-authorization safety studies are conducted to detect adverse events, which cannot be noticed in pre-marketing phases, and must be established in epidemiological studies, predominantly in the field of pharmacoepidemiology [11].

While much is known about clinical significance, less attention has been paid to drug formulation, at least from the healthcare providers' perspective [12]. However, recent unintended drug recalls have forced us to reframe drug quality mostly as an international problem connecting all parties involved in drug production and distribution. Nagaich and Sadhna [13] listed several causes behind drug recalls, *inter alia*, label error in terms of declared dose, non-satisfactory stability, and, in recent cases, unwanted and potentially harmful substances. As a consequence, drug recalls due to

safety issues may be one of the many causes responsible, at least temporarily, for drug shortages.

Thus, it is no surprise that effective mechanisms aimed at recalling a drug from the market, whenever necessary to ensure patient safety, must be implemented in harmony with a legal framework, and routine practice. The community pharmacy is importantly placed in this process and implies a core role of pharmacists in the protection of public health and patient safety [14]. Greater access to new media and the internet can facilitate this role significantly, on the other hand, and it may lead to an unwanted dissemination of false information and create unnecessary fear among chronically ill patients [15].

This paper aims to outline the recent drug recall events and their consequences for patient safety and global health and provide a brief commentary on the phenomenon of falsified medicines. Both issues are discussed, whenever possible, in the light of medications used in cardiovascular medicine, the treatment of hypertension, and heart failure. What should be stressed here is that the societal perspective remains at the core of deliberations and to emphasize public health implications from a plague of unexpected drug recalls and the pandemic of falsified medications, particularly with respect to medication adherence when it comes to trust in the medical profession and conventional medicine.

## What are SSFFC? Drug recall versus drug withdrawal

Before talking about drug recalls based on safety issues, the acronym 'SSFFC' should be mentioned here (S — substandard, S — spurious, F — falsely labeled, F — falsified, C — counterfeit), as suggested by the World Health Organization (WHO) (Table 1). Although this classification seems to be useful, there is still no universally agreed definition of falsified/counterfeit drugs; thus, scientific deliberation and discussion are significantly impeded, which has also affected the international cooperation necessary to eliminate this phenomenon from the market.

Similarly, the WHO approach is determined to distinguish medicinal products that are intentionally falsified from substandard products mainly introduced into the market as the result of an unintentional mistake [16]. In 2017, the WHO decided to push for greater transparency and simplification of terminology. According to WHO, i) substandard medicinal products are those drugs manufactured 'out of specification'; ii) unregistered/unlicensed products are

**Table 1.** Substandard and Falsified Medicinal Products according to World Health Organization (2011) — summary [54].

Term	Definition
S — Substandard	Medicines produced not in line with specifications, including intentional and negligent mistakes, not including genuine manufacturing errors
S — Spurious	Products falsely labeled or intended to deceive; the term used mostly in South Asia
F — Falsely labelled	Genuine products with false packaging
F — Falsified	Products introduced into the market with deliberate intention to mimic original formulation and deceive stakeholders; definition widely used in European legal framework
C — Counterfeit	Violation of intellectual property rights, mostly used in the United States

produced and distributed against national regulation, and iii) falsified products ‘intentionally’ misrepresent their identity, composition or source’ [17].

Additionally, drug recall should be recognized as a different concept from drug withdrawal, when drugs are removed from the market due to unwanted drug events. Until new studies are provided, a particular medication which should no longer be used by patients. This procedure is illustrated by the cases of valdecoxib and rofecoxib, nonsteroidal anti-inflammatory drugs previously widely used in rheumatoid arthritis, withdrawn from the market due to increased cardiovascular risk among patients [18].

### Falsified medications: A global challenge for the pharmaceutical policy

Although this paper aims not to describe falsified medications in great detail, some issues should be briefly highlighted with examples. As with recalled and withdrawn drugs, falsified medicines pose a challenge for pharmaceutical policy and international cooperation, and all actions aimed to mitigate the risk for patients are highly warranted [19]. One of the leading causes of this phenomenon has been the lack of international legislation; however, recently introduced Falsified Medicines Directive (FMD) and acts enacted by Food and Drug Administration (FDA) has significantly improved the situation. One can hardly underestimate the role of the above-mentioned legal acts in the global fight against falsified and counterfeit medications. Corruption, the complexity of stakeholders involved in drug distribution, high market prices, and many other factors have impacted globalization of the phenomenon. Considering this problem, there is also important financial and humanistic burden. On the one hand, this practice is associated with high income for parties involved in this crime. On the other hand, it may lead to a poorer prognosis,

disability and, in some dramatic scenarios, death [20]. Finally, patient safety remains at significant risk whenever even a single falsified drug is made available on the market. Beyond reasonable doubt, it can be assumed that constant improvement in drug quality along with close and transparent cooperation between stakeholders can not only minimize the risk of the occurrence of unwanted falsified drugs in legal distribution but can also lead to better allocation of finite drug supplies [21].

It can be admitted here that there is a little terminological discrepancy between falsified medications, which are deliberately falsified and introduced into the market as an imitation of non-falsified drugs, and those medications which are produced in violation of intellectual property rights. European legislation, particularly in the FMD, falsified medicines are accepted as the best way to describe deliberate misrepresentation. Borup et al. [22] have noticed that creating the legal framework in the pharmaceutical sector is a complex task requiring a multidimensional approach and harmonization of national legislation with European legal acts, which was clearly seen in the FMD. At least in Europe, this act had started a broad discussion on the quality of drugs dispensed in legal distribution. According to the prior-mentioned study, legal purposes for instance; harmonization of definition were more established in the current European pharmaceutical policy than public health issues [22]. Moreover, the rigid approach authorized by the European Commission may not adequately respond to local needs [23, 24].

### Falsified medications in cardiovascular medicine

Since cardiovascular diseases are highly prevalent in the population, cardiovascular medications are widely used, and due to the chronic nature of

cardiovascular diseases, in most cases, it is long-term therapy, from the initial diagnosis to death [25, 26]. In 2005, falsified atorvastatin was identified in the legal distribution in the United Kingdom [27]. Clopidogrel, an antiplatelet agent, was also falsified in the United Kingdom. It should be noted that falsified stocks were obtained via parallel distribution, and traceability was highly impeded in this case. It was eventually revealed that formulation had not contained a sufficient amount of the active substance, which might have affected clinical efficacy [28, 29]. It is worth remembering. One cannot forget the heparin adulteration, which occurred in the United States in 2008. As a consequence of this affair, 81 people were killed, and almost 800 patients were severely harmed. They have been living and will live with long-standing health problems for the rest of their lives [30]. Good Manufacturing Practice violations were also identified in the heparin-related case of 2016. However, it did not have direct severe repercussions on patient health [31].

Substandard and falsified medications are a serious problem for developing countries. Antignac et al. [32] investigated the quality of cardiovascular drugs in 10 Sub-Saharan Countries (The Seven Study), and revealed that almost 20% of analyzed formulations had been classified to be of poor quality. The authors did not decide to conduct a forensic investigation and trace whether a particular formulation was falsified or was substandard, which should be considered a significant limitation. According to available research, this paper is a unique study; since there is a lack of research aimed at a particular class of drugs used in a specialized field of medicine, as was stated in the original paper. The fake amlodipine was also distributed in Kenya in 2014. Patients were officially informed about the potential risks related to the use of this falsified medication. Moreover, the differences between the original and fake packages were provided in official communications [33].

### The plague of ‘unwanted’ drug recalls

Valsartan recall has been widely discussed in international media [34–36]. The formulations containing valsartan were recalled due to identified contamination with N-nitroso dimethylamine (NDMA), a potentially cancerogenic substance, resulting from unintended changes in the manufacturing process in China. Since contamination was related to an active pharmaceutical ingredient production, more than one brand had to be removed from the market.

Moreover, due to the chronic nature of both arterial hypertension and congestive heart failure — two of the most common indications for its use — valsartan is often prescribed for long-term therapy, which could potentially cause prolonged exposure to a cancerogenic substance, leading to substantial risk for developing malignancy [37, 38]. So far, studies have highlighted minimal short-term risk. Nevertheless, the real consequences should be a matter for further scientific and clinical discussion, also in terms of preventive screening among those exposed to the contamination over a long period [39, 40].

Cable News Network provided a list of recommendations to minimize the dissemination of false information among patients who used valsartan-containing products. The first piece of advice emphasized that some formulations, still available on the market at that moment, were safe for patients and did not contain hazardous contaminants. The media corporation also suggested that there were safe alternatives for patients, mostly in terms of drug equivalents, e.g., drugs belonging to a different therapeutic group with a similar hypotensive effect and toxicity profile, which can be a reasonable alternative for valsartan. The next part of the article described the association between exposure to contamination and cancer growth. Finally, the last piece of advice explained that using drugs should not be understood as a substitute for a good lifestyle, which is generally true, and applied not only to valsartan recall [41]. European Medicines Agency (EMA) urged national regulatory agencies to take appropriate steps to monitor drugs containing valsartan, specifically those produced in China. Nevertheless, in an official press release, EMA emphasized that all actions taken by authorities were precautionary, and actual risk to patients remained under control [42].

The contamination with NDMA is also a key reason behind the recall of formulations containing ranitidine. The FDA announced that, though unintended contamination was detected, the risk to patients was minimal since the level of NDMA barely exceeded concentration in food eaten on a daily basis by the vast majority of people around the world [43]. FDA, in a set of official public releases, revealed various aspects of valsartan and ranitidine recalls. FDA emphasized that an essential part of the recall was to educate patients about possible alternatives for ranitidine, and that patients should not stop their treatment unless they receive personalized recommendations from healthcare professionals [44]. It is important to note that

press releases were highly reassuring, brought the emotional level down, and emphasized the role of patient-oriented education as a tool for securing safety [45]. In addition, the FDA also revealed unwanted deviations from Good Manufacturing Practice, e.g., lack of adequate written procedures and problems with cleaning equipment used in drug production. Canadian authorities indicated that the problem with drugs containing ranitidine shared many similarities with a previously-described case with valsartan; however, since ranitidine is available over-the-counter, practical implications may have more serious consequences [46].

In light of all cases, the EMA recommended taking a proactive role and to extend the experience gained in valsartan and ranitidine-related cases to all medications. All actions should be aimed at reassuring patients that medicines are safe, effective, and without potentially cancerogenic ingredients, at least from a clinically relevant point of view. A different set of regulations should be given to clarify how to prevent future contamination with the NMDA [47].

The unwanted contamination of medicinal products containing valsartan and ranitidine had multiple repercussions in less developed countries as well. Safety alerts and drug recalls were introduced in Pakistan, where seven products with valsartan had been recalled from the market immediately after an official statement was authorized by American and European agencies had been published [48]. On the other hand, Moldova does not have well-prepared procedures regarding drug recalls, and the current situation there remains unclear [49].

Losartan and irbesartan were also investigated in terms of nitrosamine impurities [50]. As a result of this investigation, formulations containing losartan and losartan with hydrochlorothiazide were also recalled from the market; however, it should be noted that some products were recalled voluntarily by manufacturers just after the first signals from the market [51]. The same procedure was also implemented in the case of products containing irbesartan. In both above-mentioned cases, media attention was less prominent compared with the ‘plague’ of valsartan recalls [52, 53].

## Summary

Falsified and substandard medications are an important threat to patient safety and public health. The occurrence of falsified medications in legal distribution has been making this situation

even worse, particularly since over-the-counter medications are among the most frequently falsified categories of medications. The examples of falsified cardiovascular medications have confirmed that this phenomenon is, however, not only limited to non-prescription drugs. The second problem described in the paper herein, refers to drug recalls due to safety concerns. In recent years, many formulations used in cardiovascular medicine have been recalled from the market due to unwanted impurities or potentially carcinogenic substances. Both phenomena may have an impact on a patients’ perspective on the safety and effectiveness of pharmacotherapy, potentially including hard outcomes. In this field, further studies are strongly recommended. Similar situations of a mass drug recall, as well as drug counterfeiting, should not take place. Authorities and parties involved in creating pharmaceutical policy should focus on ensuring patient safety, both from a legal and a societal point of view.

**Conflict of interest:** None declared

## References

1. Mogielnicki M, Świeczkowski D, Bachorski W, et al. The Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) perspective on cardiovascular Polypill: A multidimensional concept. *Cardiol J.* 2016; 23(5): 515–517, doi: [10.5603/CJ.2016.0074](https://doi.org/10.5603/CJ.2016.0074), indexed in Pubmed: [27723064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27723064/).
2. ISPE. 2013. Report on the ISPE Drug Shortages Survey. <http://ispe.org/> (Accessed 2 April 2020).
3. Vaida AJ. Drug shortages: A patient safety crisis that affects everyone. <http://www.npsf.org/> (Accessed 2 April 2020).
4. Ornes L, Hendrix TJ. Prescription drug re-importation: a balanced look. *J Gerontol Nurs.* 2006; 32(8): 15–19, doi: [10.3928/00989134-20060801-04](https://doi.org/10.3928/00989134-20060801-04), indexed in Pubmed: [16915742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16915742/).
5. Mantovani A, Naghavi A. Parallel imports and innovation in an emerging economy: the case of Indian pharmaceuticals. *Health Econ.* 2012; 21(11): 1286–1299, doi: [10.1002/hec.1790](https://doi.org/10.1002/hec.1790), indexed in Pubmed: [23027711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027711/).
6. Bhosle MJ, Balkrishnan R. Drug reimportation practices in the United States. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(1): 41–46, doi: [10.2147/tcrm.2007.3.1.41](https://doi.org/10.2147/tcrm.2007.3.1.41), indexed in Pubmed: [18360614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18360614/).
7. Price R. EU: Falsified Medicines Directive ,Delegated Act’ accepted by European Parliament. *Eur J Hosp Pharm.* 2016; 23(3): 183–186, doi: [10.1136/ejhp pharm-2016-000954](https://doi.org/10.1136/ejhp pharm-2016-000954), indexed in Pubmed: [31156844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31156844/).
8. Borup R, Traulsen J. Falsified medicines-bridging the gap between business and public health. *Pharmacy (Basel).* 2016; 4(2): 16, doi: [10.3390/pharmacy4020016](https://doi.org/10.3390/pharmacy4020016), indexed in Pubmed: [28970389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970389/).
9. Sessler DI, Imrey PB. Clinical research methodology 3: randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2015; 121(4): 1052–1064, doi: [10.1213/ANE.0000000000000862](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000862), indexed in Pubmed: [26378705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378705/).

10. Bhagat S, Kapatkar V, Katare S, et al. Potential risks and mitigation strategies during the conduct of a clinical trial: an industry perspective. *Rev Recent Clin Trials.* 2018; 13(1): 52–60, doi: [10.2174/157488711266171120100024](https://doi.org/10.2174/157488711266171120100024), indexed in Pubmed: [29165094](#).
11. Gavrielov-Yusim N, Bidollari I, Kaplan S, et al. Challenges of post-authorization safety studies: Lessons learned and results of a French study of fentanyl buccal tablet. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018; 27(5): 457–463, doi: [10.1002/pds.4331](https://doi.org/10.1002/pds.4331), indexed in Pubmed: [29027301](#).
12. Mogielnicki M, Swieczkowski D, Bachorski W, et al. The Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) perspective on cardiovascular Polypill: A multidimensional concept. *Cardiol J.* 2016; 23(5): 515–517, doi: [10.5603/CJ.2016.0074](https://doi.org/10.5603/CJ.2016.0074), indexed in Pubmed: [27723064](#).
13. Nagach U, Sadhna D. Drug recall: An incubus for pharmaceutical companies and most serious drug recall of history. *Int J Pharm Investig.* 2015; 5(1): 13–19, doi: [10.4103/2230-973X.147222](https://doi.org/10.4103/2230-973X.147222), indexed in Pubmed: [25599028](#).
14. Willborn RJ. Pharmacy's influence and opportunity in public health. *Am J Health Syst Pharm.* 2016; 73(12): 868–871, doi: [10.2146/ajhp150671](https://doi.org/10.2146/ajhp150671), indexed in Pubmed: [27261236](#).
15. Moorhead SA, Hazlett DE, Harrison L, et al. A new dimension of health care: systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. *J Med Internet Res.* 2013; 15(4): e85, doi: [10.2196/jmir.1933](https://doi.org/10.2196/jmir.1933), indexed in Pubmed: [23615206](#).
16. Working Definitions Document approved by the Seventieth World Health Assembly. <https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/definitions/en/> (Accessed 2 April 2020).
17. World Health Organization. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. 2017, WHO, Geneva, Switzerland.
18. Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, et al. What have we learnt from Vioxx? *BMJ.* 2007; 334(7585): 120–123, doi: [10.1136/bmj.39024.487720.68](https://doi.org/10.1136/bmj.39024.487720.68), indexed in Pubmed: [17235089](#).
19. World Health Organization (WHO). Counterfeit Drugs: Guidelines for the Development of Measures to Combat Counterfeit Drugs. 2009; 15–17. Geneva, Switzerland.
20. Seiter A. Health and economic consequences of counterfeit drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85(6): 576–578, doi: [10.1038/clpt.2009.47](https://doi.org/10.1038/clpt.2009.47), indexed in Pubmed: [19451909](#).
21. Mackey T, Liang B. The global counterfeit drug trade: Patient safety and public health risks. *J Pharmaceutical Scien.* 2011; 100(11): 4571–4579, doi: [10.1002/jps.22679](https://doi.org/10.1002/jps.22679).
22. Borup R, Kaae S, Minssen T, et al. Fighting falsified medicines with paperwork — a historic review of Danish legislation governing distribution of medicines. *J Pharm Policy Pract.* 2016; 9: 30, doi: [10.1186/s40545-016-0078-2](https://doi.org/10.1186/s40545-016-0078-2), indexed in Pubmed: [27713830](#).
23. Kagan R. Editor's Introduction: Understanding Regulatory Enforcement. *Law Policy.* 1989; 11(2): 89–119, doi: [10.1111/j.1467-9930.1989.tb0022.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9930.1989.tb0022.x).
24. Bogaert PBC. The mysteries of the Falsified Medicines Directive- where is the logic on safety features? Script Regulatory Affairs, London 2015: 1–3.
25. Howell EH, Cameron SJ. Neprilysin inhibition: A brief review of past pharmacological strategies for heart failure treatment and future directions. *Cardiol J.* 2016; 23(6): 591–598, doi: [10.5603/CJ.a2016.0063](https://doi.org/10.5603/CJ.a2016.0063), indexed in Pubmed: [27665860](#).
26. Jankowski P, Czarnecka D, Wolfshaut-Wolak R, et al. Secondary prevention of coronary artery disease in contemporary clinical practice. *Cardiol J.* 2015; 22(2): 219–226, doi: [10.5603/CJ.a2014.0066](https://doi.org/10.5603/CJ.a2014.0066), indexed in Pubmed: [25299500](#).
27. MHRA. Drug alert. Class 2 medicines recall (action within 48 hours): Counterfeit product: Lipitor Tablets 20mg. EL(05) A/11. [www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=FILE&dID=12253&noSaveAs=0&](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=FILE&dID=12253&noSaveAs=0&) (Accessed 2 April 2020).
28. MHRA. Class 1 drug alert (action now – including out of hours): Counterfeit parallel distributed product – Waymade plc – Plavix tablets 75mg film coated tablets (clopidogrel). [www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&ssDocName=CON2031345&ssSourceNodeID=387&ssTargetNodeID=364](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON2031345&ssSourceNodeID=387&ssTargetNodeID=364) (Accessed 2 April 2020).
29. Chaplin S. Counterfeit medicines: a cause for concern in the UK? <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/psb.106> (Accessed 2 April 2020).
30. Heparin's Deadly Side Effects. <https://web.archive.org/web/20081121194220/http://www.time.com/time/magazine/article/0%2C1917%2C1858870%2C00.html> (Accessed 2 April 2020).
31. Chinese Heparin Manufacturer again involved in Falsification and GMP Non-Compliance. <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/chinese-heparin-manufacturer-again-involved-in-falsification-and-gmp-non-compliance> (Accessed 2 April 2020).
32. Antignac M, Diop BI, Do B, et al. Quality assessment of 7 cardiovascular drugs in 10 sub-saharan countries: the SEVEN study. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(2): 223–225, doi: [10.1001/jamacardio.2016.3851](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3851), indexed in Pubmed: [27760238](#).
33. Fake cardiovascular medicine in Kenya. [https://www.gphf.org/en/minilab/hintergrund\\_cardiovascular\\_kenya.htm](https://www.gphf.org/en/minilab/hintergrund_cardiovascular_kenya.htm) (Accessed 2 April 2020).
34. Valsartan concerns: Experts warn of risks of stopping blood-pressure medication. <https://timesofmalta.com/articles/view/valsartan-concerns-experts-warn-of-risks-of-stopping-blood-pressure.684166> (Accessed 2 April 2020).
35. Available from: <https://www.chemistryworld.com/news/nitrosamine-contamination-withdrawals-spread-to-new-drugs/4010505>. (Accessed 2 April 2020).
36. Nitrosamine contamination withdrawals spread to new drugs. <https://www.thetimes.co.uk/article/widely-taken-blood-pressure-drug-valsartan-recalled-m2cd37s9x> (Accessed 2 April 2020).
37. Huang QF, Li Y, Wang JG. Overview of clinical use and side effect profile of valsartan in Chinese hypertensive patients. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 8: 79–86, doi: [10.2147/DDDT.S38617](https://doi.org/10.2147/DDDT.S38617), indexed in Pubmed: [24403822](#).
38. Al-Salmi Z, Al-Raisi F, Al-Harbi A, et al. A study of prescribing valsartan in Out-patient Clinics at the Royal Hospital, Muscat, Oman. *Oman Med J.* 2009; 24(1): 17–21, doi: [10.5001/omj.2009.5](https://doi.org/10.5001/omj.2009.5), indexed in Pubmed: [22303503](#).
39. Recall Of Valsartan Due To Contamination. <https://www.nadac.gov.ng/recall-of-valsartan-due-to-contamination/> (Accessed 2 April 2020).
40. Pottegård A, Kristensen KB, Ernst MT, et al. Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study. *BMJ.* 2018; 362: k3851, doi: [10.1136/bmj.k3851](https://doi.org/10.1136/bmj.k3851), indexed in Pubmed: [30209057](#).
41. Valsartan recall: 4 things patients should know. <https://edition.cnn.com/2018/07/19/health/valsartan-recall-explainer/index.html> (Accessed 2 April 2020).
42. Update on medicines containing valsartan from Zhejiang Tianyu: company no longer authorised to manufacture valsartan active substance for EU medicines due to presence of NDMA. <https://>

- [www.ema.europa.eu/en/news/update-medicines-containing-val-sartan-zhejiang-tianyu-company-no-longer-authorised-manufacture](http://www.ema.europa.eu/en/news/update-medicines-containing-val-sartan-zhejiang-tianyu-company-no-longer-authorised-manufacture) (Accessed 2 April 2020).
43. Statement alerting patients and health care professionals of NDMA found in samples of ranitidine. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine> (Accessed 2 April 2020).
44. Questions and Answers: NDMA impurities in ranitidine (commonly known as Zantac). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/questions-and-answers-ndma-impurities-ranitidine-commonly-known-zantac> (Accessed 2 April 2020).
45. FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Recalls (Valsartan, Losartan, and Irbesartan). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan> (Accessed 2 April 2020).
46. Health Canada assessing NDMA in ranitidine. <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70989a-eng.php> (Accessed 2 April 2020).
47. EMA to provide guidance on avoiding nitrosamines in human medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provide-guidance-avoiding-nitrosamines-human-medicines> (Accessed 2 April 2020).
48. Rasheed H, Hoellein L, Bukhari KS, et al. Regulatory framework in Pakistan: situation analysis of medicine quality and future recommendations. *J Pharm Policy Pract.* 2019; 12: 23, doi: [10.1186/s40545-019-0184-z](https://doi.org/10.1186/s40545-019-0184-z), indexed in Pubmed: [31528352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31528352/).
49. Ferrario A, Sautenkova N, Bezverhni Z, et al. An in-depth analysis of pharmaceutical regulation in the Republic of Moldova. *J Pharm Policy Pract.* 2014; 7: 4, doi: [10.1186/2052-3211-7-4](https://doi.org/10.1186/2052-3211-7-4), indexed in Pubmed: [25848544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25848544/).
50. FDA: New Nitrosamine Impurity Detected in Certain Losartan Lots. <https://www.pharmacytimes.com/resource-centers/cardiovascular-health/fda-new-nitrosamine-impurity-detected-in-certain-losartan-lots> (Accessed 2 April 2020).
51. More blood pressure medicines recalled over possible cancer-causing impurity. <https://eu.usatoday.com/story/news/health/2019/09/23/losartan-recall-fda-says-more-blood-pressure-medicine-has-cancer-risk/2418140001/> (Accessed 2 April 2020).
52. Valsartan, Losartan & Other BP Med Recalls 2018-19. <https://www.webmd.com/hypertension-high-blood-pressure/valsartan-losartan-bp-med-recalls-2018-19> (Accessed 2 April 2020).
53. Losartan FDA Alerts. <https://www.drugs.com/fda-alerts/1489-0.html> (Accessed 2 April 2020).
54. SSFFC medical products. <https://www.youtube.com/watch?v=5B85z7Y2KNM> (Accessed 2 April 2020).

# Internet jako źródło informacji dla polskich pacjentów na temat leków wstrzymanych i wycofanych z obrotu na przykładzie produktów leczniczych zawierających valsartan – analiza z wykorzystaniem Google Trends

Damian Świeczkowski<sup>1</sup>, Piotr Merks<sup>2</sup>, Szymon Zdanowski<sup>3</sup>, Miłosz Jarosław Jaguszewski<sup>4</sup>

ORCID: Damian Świeczkowski (ORCID iD: 0000-0002-5648-4652)

Piotr Merks (ORCID iD: 0000-0001-8966-3799)

Szymon Zdanowski (ORCID iD: 0000-0002-9352-0499)

Miłosz Jaguszewski (ORCID iD: 0000-0002-2555-593X)

<sup>1</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdańskie Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

<sup>3</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdańskie Uniwersytet Medyczny

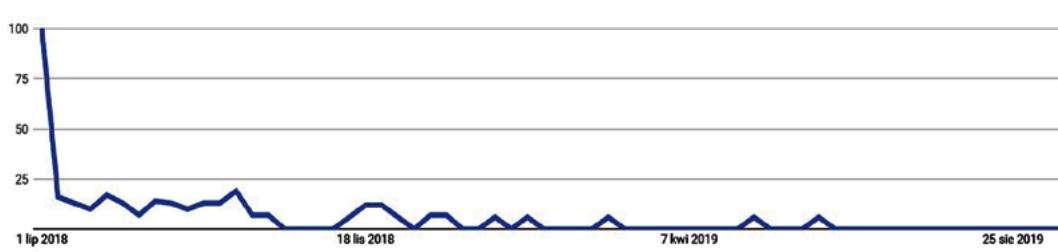
<sup>4</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdańskie Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Damian Świeczkowski, I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdańskie Uniwersytet Medyczny, Dębinki 7, 80–211 Gdańsk, e-mail: damian.swieczkowski@gumed.edu.pl

## Wstęp

Apteki ogólnodostępne stanowią najważniejszy z punktu widzenia pacjenta element systemu dystrybucji produktami leczniczymi w Polsce [1]. Wraz z rozwojem koncepcji opieki farmaceutycznej jako zintegrowanego procesu ukierunkowanego na rozwiązanie problemów lekowych oraz jednoczesną identyfikację potrzeb lekowych pacjentów, apteki ogólnodostępne stały się również ważnym elementem aktywnej klinicznej opieki nad pacjentem [2]. Niemniej jednak rola dystrybucyjna apteki pozostaje najważniejszym jej zadaniem w systemie ochrony zdrowia, a w krajach takich jak Polska,

gdzie opieka farmaceutyczna i farmaceutyczne usługi kognitywne są na etapie projektowania i wstępnej implementacji, stanowi najbardziej fundamentalny obszar jej działalności [3]. Apteka definiowana jest również jako placówka ochrony zdrowia publicznego i z definicji powinna skupiać się nie tylko na potrzebach indywidualnego pacjenta, ale odrywać rolę w profilaktyce chorób i odpowiadać na potrzeby populacyjne [4]. Szeroko dyskutowana ostatnio możliwość wykonywania szczepień przez farmaceutów wpisuje się w ten paradymat [5]. Apteki ogólnodostępne są zobowiązane do przechowywania produktów leczniczych w odpowiednich warunkach i zaprzestania dystrybucji produktami



Rycina 1.

Wyniki wyszukiwania dla frazy „valsartan wycofan”.

Figure 1.

Search results for the term valsartan recall.

## **Polish patients use Google as a source of information on medication recalls on the example of drugs containing valsartan – a Google Trends analysis**

**Background:** In addition to community pharmacies, the Internet has become an important source of information about medicines for patients, including medication recalls on the example of drugs containing valsartan.

**Aim:** The aim of the study was to verify a hypothesis that the frequency of specific Google searches in Polish increased during the periods of large scale valsartan recalls from the market which occurred between July 1<sup>st</sup>, 2018 and September 22<sup>nd</sup> 2019. Such increase would indicate that Google search engine is used by patients as a tool to seek information about withdrawn and recalled drugs.

**Material and methods:** *Google Trends* was used to obtain data on the relative frequency of searches of specific phrases connected to the topic. Four two-week periods, when valsartan formulations were being withdrawn from the Polish market, were identified and Poisson test was used to analyze the relative frequencies between those specified periods and the rest of the analysed timespan. All analyses were performed in R 3.5.3. P-values less than 0.05 were considered statistically significant. The results are reported with 95% CI.

**Results:** The relative frequency of searches including the phrase "valsartan wycofany" (eng. *valsartran recalled*) during the periods of the drug recalls was  $\lambda_1 = 1,69$  [1,56–1,83] while outside those periods it equalled  $\lambda_2 = 0,52$  [0,48–0,56]. For the second analysed phrase – "dyrektywa fałszywkowa" (ang. *Falsified Medicine Directives*) the values were  $\lambda_1 = 6,33$  [6,07–6,58] and  $\lambda_2 = 3,15$  [3,06–3,25], respectively. In both cases the difference was statistically significant with  $p < 0,001$ .

**Conclusions:** During the periods of withdrawal and recall from the market of specific formulations containing valsartan and significant increase in the frequency of Google queries connected to the topic was registered. It may indicate that Google search engine, and more generally the Internet, is a significant source of information for Polish patients during periods in which medicinal products are being recalled. To fully appreciate the scope and the nature of the phenomenon, further quantitative and qualitative research is needed.

**Keywords:** valsartan, Google Trends, community pharmacy, drugs recall.

© Farm Pol, 2019, 75(10): 531–535

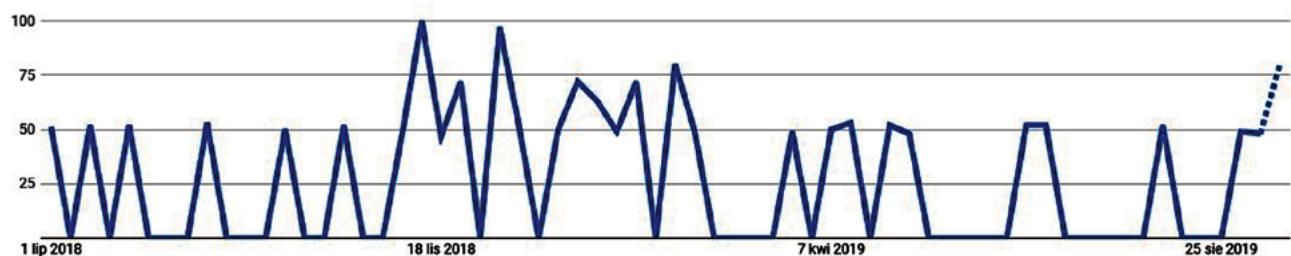
wstrzymanymi lub wycofanymi z obrotu na podstawie decyzji wojewódzkiego lub głównego inspektora farmaceutycznego (Ustawa z 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne wraz z późniejszymi zmianami). W sytuacji wycofania bądź wstrzymania leku w obrocie personel apteki udziela pacjentom stowarzanej informacji, pełniąc tym samym ważną rolę edukacyjną. Farmaceuci zobowiązani są również do przekazywania właściwym urzędom informacji na temat działań niepożądanych. Opisane powyżej działania wpisują się w zadania apteki jako placówki ochrony zdrowia publicznego i są właściwe dla wielu systemów ochrony zdrowia [6, 7].

Wycofanie produktów leczniczych zawierających valsartan odbiło się szerokim echem w polskich i światowych mediach [8, 9]. Obawy

klinikystów skupiły się na możliwej utracie zaufania do zaproponowanego leczenia przez pacjentów oraz na implikacjach klinicznych związanych z nagłym odstawieniem leków hipotensyjnych. Ponadto, szeroko dyskutowano nad związkiem między stosowaniem produktów leczniczych zawierających „zanieczyszczony” valsartan a rzeczywistym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej w przyszłości [8, 9]. Stąd nie może dziwić fakt poszukiwania przez pacjentów informacji na temat wycofanych produktów leczniczych, a na dalszym etapie poszukiwania aptek, w których dostępne byłyby nieliczne niewycofane produkty lecznicze zawierające valsartan. Cennym, choć mało wiarygodnym źródłem informacji na temat wycofanych i wstrzymanych produktów leczniczych, może być Internet i jego zasoby. Z punktu widzenia refleksji naukowej warto podkreślić, że informacje zawarte w Internecie cechuje różny stopień wiarygodności oraz trudność przekazu [10]. Inny charakter ma informacja przygotowana dla przedstawicieli zawodów medycznych – posiada wiarygodny charakter, ale pozostaje mało użyteczna dla osób bez formalnego wykształcenia medycznego, z uwagi na cechy rejestru naukowego (m.in. zastosowaną terminologię medyczną) i czasem ograniczony dostęp (konieczność rejestracji). Informacje zawarte w doniesieniach medialnych cechuje różny stopień wiarygodności przekazu [11]. Za najmniej wiarygodne uznaje się informacje przekazywane na forach internetowych, do których internauci mają szeroki, niemal nieograniczony dostęp. Posty internautów mogą być jednak przedmiotem refleksji naukowej i dać wgląd w opinie pacjentów na temat leczenia i leków [12, 13].

Analiza tendencji wyszukiwania stanowi istotne narzędzie, umożliwiające uzyskanie dostępu do zachowań internautów, które jest szeroko wykorzystywane w analizie konkurencji w ramach badań marketingowych [14]. Narzędzie *Google Trends* umożliwia badanie zapytań kierowanych do wyszukiwarki Google. Narzędzia umożliwiające analizę tendencji były szeroko wykorzystywane w naukach o zdrowiu i medycynie, szczególnie epidemiologii. Badania oparte o to narzędzie są cennym uzupełnieniem innych doniesień naukowych, niemniej jednak nie są pozbawione ograniczeń, m.in. cechuje ja mała powtarzalność i wiarygodność, głównie z powodu niezbyt dokładnie opisanej metodologii [15].

Niniejsze badanie jest przykładem analiza tendencji z wykorzystaniem narzędzia *Google Trends*. Celem badania było zweryfikowanie hipotezy badawczej mówiącej o tym, że częstość wyszukiwania fraz związanych z wycofaniem produktów leczniczych, zawierających valsartan („valsartan wycofany”, „dyrektywa fałszywkowa”), w okresie



Rycina 2. Wyniki analizy dla frazy „dyrektywa falszywkowa”.

Figure 2. Results of the analysis of the term The Falsified Medicines Directive'.

masowego wycofywania walsartanu jest większa niż w pozostałych okresach analizowanego przedziału czasowego (od 1 lipca 2018 r. do 22 września 2019 r.), a w konsekwencji wykazanie, że narzędzie Google Trends jest wykorzystywane przez pacjentów jako źródło informacji na temat wstrzymywanych i wycofanych produktów leczniczych.

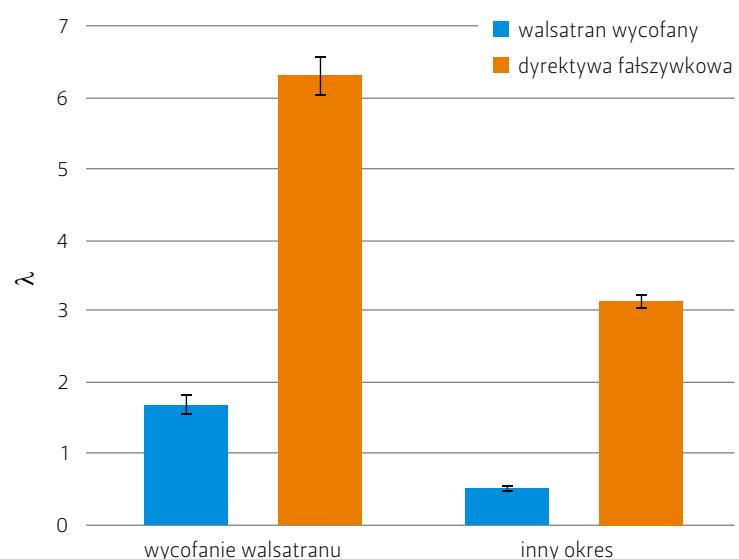
### Metodyka

W celu udzielenia odpowiedzi na postawione pytania badawcze, przeprowadzono analizy statystyczne przy użyciu oprogramowania R 3.5.3. Z jego wykorzystaniem przeprowadzono badanie z wykorzystaniem testu Poissona. Za próg istotności uznano  $\alpha = 0,05$ . Do analiz wybrano dwie frazy wyszukiwania: „walsartan wycofany” oraz „dyrektywa falszywkowa”. Frazy te zostały wybrane przez zespół badawczy intencjonalnie, na podstawie analizy literatury, analizy zapytań skierowanych do wyszukiarki Google oraz doświadczenia klinicznego, w tym rozmów z pacjentami podczas pracy w aptekach ogólnodostępnych. Przeszedzono częstość ich wyszukiwania w okresie od 1 lipca 2018 r. do 22 września 2019 r. Początek zaproponowanego okresu (1 lipca 2018 r.) wiąże się z rozpoczęciem wstrzymań i wycofań produktów leczniczych zawierających walsartan z polskiego rynku. W badanym okresie wyróżniono przedziały czasowe, w których nastąpiło masowe wycofywanie walsartanu z rynku: 1–14 lipca 2018 r., 14–30 listopada 2018 r., 14–30 grudnia 2018 r. oraz 1–14 czerwca 2019 r. (na podstawie doniesień medialnych i decyzji odpowiednich instytucji). Porównano je z pozostałymi tygodniami w badanym okresie. Badanie zostało oparte na danych kierowanych do wyszukiarki Google z terenu Polski. Analiza statystyczna została zlecona firmie zewnętrznej.

### Wyniki

W przypadku frazy „walsartan wycofany” zaobserwowano częstość wyszukiwania w okresie wycofywania walsartanu na poziomie  $\lambda_1 = 1,69$

(1,56–1,83), zaś w pozostałym okresie  $\lambda_2 = 0,52$  (0,48–0,56). Różnica pomiędzy obiema wartościami okazała się istotna statystycznie:  $p < 0,001$ . Stosunek częstości  $\lambda_1/\lambda_2 = 3,25$  (2,62–3,03). Oznacza to, że w okresie wycofywania walsartanu z rynku ponad trzy razy częściej wyszukiwano frazę „walsartan wycofany” niż w pozostałym czasie. W przypadku frazy „dyrektywa falszywkowa” zaobserwowano częstość wyszukiwania w okresie wycofywania walsartanu na poziomie  $\lambda_1 = 6,33$  (6,07–6,58), zaś w pozostałym okresie  $\lambda_2 = 3,15$  (3,06–3,25). Różnica pomiędzy obiema wartościami okazała się istotna statystycznie:  $p < 0,001$ . Stosunek częstości  $\lambda_1/\lambda_2 = 2,01$  (1,82–2,22). Oznacza to, że w okresie wycofywania walsartanu z rynku ponad dwa razy częściej wyszukiwano frazę „dyrektywa falszywkowa” niż w pozostałym czasie.



Rycina 3. Częstość wyszukiwania fraz „walsartan wycofany” oraz „dyrektywa falszywkowa” w okresie wycofywania walsartanu w porównaniu z pozostałym czasem.

Figure 3. The frequency of queries of the terms valsartan recall and The Falsified Medicines Directive during the period in which recall of valsartan-containing products occurred, compared with the frequency of the above-mentioned queries during the rest of analyzed time.

## Dyskusja

Badanie wykazało, że w okresach wycofywania i wstrzymywania produktów leczniczych zawierających walsartan, częściej dokonywano wyszukiwania frazy „walsartan wycofany” w porównaniu do częstości wyszukiwania wyżej wymienionej frazy w pozostałym okresie analizowanego przedziału czasu. Pośrednio oznacza to, że Internet (dokładniej wyszukiwarka Google) stanowiło źródło informacji dla pacjentów na temat wycofanych i wstrzymanych w obrocie produktów leczniczych zawierających walsartan. Z definicji sfalszowanym produktem leczniczym jest lek, który z wyłączeniem produktu leczniczego, wyprodukowanego z niezamierzoną wadą jakościową, został fałszywie przedstawiony w zakresie m.in. tożsamości produktu, pochodzenia oraz historii dystrybucji (Ustawa z 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne wraz z późniejszymi zmianami). Zatem w analizowanym przypadku nie możemy mówić o podejrzeniu wprowadzenia do lecznictwa leków sfalszowanych, raczej zaś o lekach z niezamierzoną wadą jakościową. Wycofanie i wstrzymanie produktów leczniczych zawierających walsartan związane było z zanieczyszczeniem substancji aktywnej N-nitrozodietyoaminą, związkiem chemicznym o potencjalnym działaniu kancerogennym, hepatotoksycznym i drażniącym śluzówkę układu pokarmowego [16]. Przeprowadzone badanie ma również liczne ograniczenia. Wynikają one z ograniczeń samego narzędzia, których obszerne omówienie wykracza poza ramy niniejszej pracy, wartym przywołania jest jednak opóźniona aktualizacja danych. Aktualizacja danych w tym przypadku nie stanowi istotnego zagrożenia z uwagi na dystans czasowy. Ponadto, nie możemy określić cech osób wpisujących do wyszukiwarki Google analizowane frazy; mogą być wśród nich pacjenci jak również osoby profesjonalnie związane z systemem ochrony zdrowia. Wreszcie, choć zaobserwowano pewien związek między wycofywaniem/wstrzymaniem produktów leczniczych zawierających walsartan a częstością wyszukiwania frazy „dyrektywa fałszywkowa” – to natura tej relacji jest nieznana i jej określenie wykracza dalece poza możliwości zastosowanej metodyki. Wartym podkreślania jest fakt, że niniejsze badanie jest elementem wieloetapowego procesu badawczego, mającym na celu zbadanie perspektywy pacjentów na zjawisko fałszowania leków i proces wycofywania/wstrzymywania produktów leczniczych w obrocie, ze szczególnym wpływem obu zjawisk na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Proces badawczy jest zatem oparty na triangulacji metod badawczych.

*Google Trends* jest narzędziem przydatnym w epidemiologii, pozwalającym przewidzieć zastrzeżenie objawów choroby, co widać na

przykładzie alergicznego nieżytu nosa, gdzie obiektywne objawy somatyczne korelowały bardziej z częstością wyszukiwania fraz związanych z chorobą niż stężenie pylków [17]. W niedawno opublikowanym badaniu potwierdzono również związek między medialnymi doniesieniami na temat operacji plastycznych a częstością wyszukiwania fraz związanych z chirurgią plastyczną. W przywołanym badaniu wykazano również sezonowość związaną z chirurgią plastyczną nosa. Oprócz pozytywnego wpływu na wzrost świadomości pacjentów na temat zagrożeń związanych z chirurgią plastyczną, *Google Trends* może zostać wykorzystany jako narzędzie marketingowe przez chirurgów plastyków, co niesie za sobą implikacje natury deontologicznej [18]. *Google Trends* okazał się również, w umiarkowany sposób, przydatny w ocenie ryzyka i cykliczności występowania chorób zakaźnych [19]. W oparciu o to narzędzie trwają próby stworzenia modeli, które umożliwiłyby przewidzenie ryzykownych zachowań oraz śmierci związanej z nadużywaniem alkoholu, stosowaniem narkoków oraz zachowań samobójczych. Do tej pory modele te nie są skuteczne w predykcji indywidualnych zachowań, ale potrafią przewidzieć tendencje na poziomie regionalnym, co może być wykorzystane w projektowaniu interwencji kryzysowych [20]. Podobny sceptyczny odnośnie możliwości predykcji indywidualnych zachowań pokazało badanie przeprowadzone przez Tran i wsp., w którym choć obserwowano pewne tendencje, to jednak uchwycenie istotnych statystycznie zależności korelujących z danymi epidemiologicznymi okazało się wysoce utrudnione [21]. Narzędzie wykorzystywane również w analizie danych dotyczących zdrowia jamy ustnej [22], w tym związanych bezpośrednio z bólem zęba [23], oraz nowoczesnego leczenia przeciwickrzepowego, gdzie frazy dotyczące dawnej stosowanej warfaryny zostały wyparte przez frazy dotyczące nowoczesnego leczenia przeciwickrzepowego, tj. doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (m.in. rywaroksabu) [24]. Dane z *Google Trends* pokazują też, że wzrasta zainteresowanie internautów badaniami przesiewowymi w kierunku raka piersi, jelita grubego oraz prostaty [25]. Zastosowanie *Google Trends* nie ogranicza się jedynie do analiz natury epidemiologicznej. Phelan i wsp. wykazali, że za pomocą narzędzia można dokonać predykcji zachowań studentów uczących się zagadnień anatomicznych, tym samym prowadzić może to do stworzenia bardziej skutecznych pomocy online dla studentów wydziałów lekarskich [26].

Z badań wyłania się przydatne narzędzie, które ma szerokie zastosowanie w naukach o zdrowiu oraz medycynie. Istotne jest jednak rozumienie ograniczeń jego zastosowania oraz świadomość, że

odpowiedź na wiele pytań mieści się poza zastosowaną metodologią. Omówienie wszystkich ograniczeń narzędzia wykracza poza ramy niniejszego artykułu. Warto podkreślić jednak, że analiza tendencji „nie jest oparta na wszystkich żądaniach wpisanych do wyszukiwarki, ale na losowej próbie. Z zasady wprowadza to tylko niewielki stopień błędu w przypadku typowych i często wyszukiwanych hasł, natomiast dla wyszukiwań mniej popularnych może dawać bardziej zmienne wyniki, które jednak nie powinny wpływać istotnie na obserwowane trendy, wnioski i tym samym na przydatność narzędzia” [27, 28]. Narzędzie to jest szczególnie przydatne, gdy w celu uzyskania odpowiedzi na pytanie badawcze zastosujemy koncepcję triangulacji, która polega na łączeniu różnych podejść i technik (w tym zarówno podejścia ilościowego, jak i jakościowego) do przeprowadzenia wyższej jakości badań i poszerzenia wiedzy i spojrzenia na konkretne zagadnienie badawcze.

## Wnioski

W okresach wycofywania i wstrzymania w obrębie produktów leczniczych zawierających walsartan zaobserwowano istotnie częstsze wyszukiwanie fraz „walsartan wycofany” oraz „dyrektywa fałszywkowa” w porównaniu do pozostałoego okresu w analizowanym przedziale czasowym. Może to świadczyć o tym, że wyszukiwarka Google (Internet) są źródłem informacji o wycofanych i wstrzymywanych lekach dla pacjentów w Polsce. Dalsze badania, oparte zarówno na podejściu jakościowym i ilościowym, są potrzebne aby poszerzyć wiedzę na to konkretne zagadnienie badawcze.

Otrzymano: 2019.10.06 · Zaakceptowano: 2019.10.25

## Piśmiennictwo

1. Merks P, Świeczkowski D, Byliniak M, Drozd M, Krupa K, Jaguszewski M, Brindley DA, Naughton BD. The European Falsified Medicines Directive in Poland: background, implementation and potential recommendations for pharmacists. *Eur J Hosp Pharm.* 2018; 25(1): 10–15. doi: 10.1136/ejhp-2016-000970.
2. Allemann SS, van Mil JW, Botermann L, Berger K, Gries N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36(3): 544–55. doi: 10.1007/s11096-014-9933-x.
3. Świeczkowski D, Merks P, Cwalina N, Jaguszewski MJ. Development of Pharmacy Practice in European Countries—The Polish Perspective. *Pharmacy (Basel).* 2017; 2; 5(3). pii: E43. doi: 10.3390/pharmacy5030043.
4. Bogdan M, Świeczkowski D, Religioni U. Rola farmaceuty w polskim systemie ochrony zdrowia w kontekście ochrony zdrowia publicznego. *Farm. Współ.* 2017, 10(4): 260–266.
5. Kirkdale CL, Nebout G, Megerlin F, Thornley T. Benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy. *Ann Pharm Fr.* 2017; 75(1): 3–8. doi: 10.1016/j.pharma.2016.08.005.
6. Projekt rozporządzenia MZ ws. wstrzymania i wycofywania z obrębu produktów leczniczych i wyrobów medycznych. Dostępny w internecie: <https://www.medexpress.pl/projekt-rozporzadzeniia-mz-ws-wstrzymywania-i-wycofywania-z-obrotu-produktow-leczniczych-i-wyrobow-medycznych/73834>. Dostęp 2.10.2019.
7. Informacje dotyczące wstrzymania w obrębie oraz wycofania z obrębu produktu leczniczego. Dostępny w internecie: <https://www.gif.gov.pl/pl/urzad/obsługa-klientow/informacje-dla-pacjento/548-informacje-dotyczące-wstrzymania-w-obrocie-oraz-wycofania-z-obrotu-produktu-lecz.html>. Dostęp 2.10.2019.
8. Valsartan recall: 4 things patients should know. Dostępny w internecie: <https://edition.cnn.com/2018/07/19/health/valsartan-recall-explainer/index.html>. Dostęp 2.10.2019.
9. Afera z walsartanem: pełna lista wycofanych leków na nadciśnienie. Dostępny w internecie: <https://www.rp.pl/Zdrowie-/18070-9599-Afera-z-walsartanem--pełna-lista-wycofanych-leków-na-nadciśnienie.html>. Dostęp 2.10.2019.
10. Diaz JA, Griffith RA, Ng JJ, Reinert SE, Friedmann PD, Moulton AW. Patients' use of the Internet for medical information. *J Gen Intern Med.* 2002; 17(3): 180–185.
11. Goto Y, Nagase T. Oncology information on the Internet. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(5): 368–374. doi: 10.1093/jjco/hys039.
12. Lutsky K, Bernstein J, Beredjiklian P. Quality of information on the Internet about carpal tunnel syndrome: an update. *Orthopedics.* 2013; 36(8): e1038–1041. doi: 10.3928/01477447-20130724-20.
13. Willmer M, Salzmann-Erikson M. 'The only chance of a normal weight life': A qualitative analysis of online forum discussions about bariatric surgery. *PLoS One.* 2018; 25; 13(10): e0206066. doi: 10.1371/journal.pone.0206066.
14. Nuti SV, Wayda B, Ranasinghe I, Wang S, Dreyer RP, Chen SI, Murugiah K. The use of google trends in health care research: a systematic review. *PLoS One.* 2014; 9(10): e109583. doi: 10.1371/journal.pone.0109583.
15. Cervellin G., Comelli I., Lippi G. Is Google Trends a reliable tool for digital epidemiology? Insights from different clinical settings. *J Epidemiol Glob Health.* 2017; 7(3): 185–189. doi: 10.1016/j.jegh.2017.06.001.
16. GIF: Kolejne leki na nadciśnienie zawierające walsartan wstrzymane i wycofane z obrębu. Dostępny w internecie: <https://www.medexpress.pl/gif-kolejne-leki-na-nadciśnienie-zawierające-walsartan-wstrzymane-i-wycofane-z-obrotu/72291>. Dostęp 2.10.2019.
17. Konig V, Mosges R. A model for the determination of pollen count using Google search queries for patients suffering from allergic rhinitis. *J Allergy (Cairo).* 2014; 2014: 381983.
18. Ward B, Ward M, Paskhover B. Google Trends as a Resource for Informing Plastic Surgery Marketing Decisions. *Aesthetic Plast Surg.* 2018; 42(2): 598–602. doi: 10.1007/s00266-017-1019-4.
19. Verma M, Kishore K, Kumar M, Sondhi AR, Aggarwal G, Kathirvel S. Google Search Trends Predicting Disease Outbreaks: An Analysis from India. *Healthc Inform Res.* 2018; 24(4): 300–308. doi: 10.4258/hir.2018.24.4.300.
20. Parker J, Cuthbertson C, Loveridge S, Skidmore M, Dyar W. Forecasting state-level premature deaths from alcohol, drugs, and suicides using Google Trends data. *J Affect Disord.* 2017; 213: 9–15. doi: 10.1016/j.jad.2016.10.038.
21. Tran US, Andel R, Niederkrothenthaler T, Till B, Ajdacic-Gross V, Voracek M. Low validity of Google Trends for behavioral forecasting of national suicide rates. *PLoS One.* 2017. 16; 12(8): e0183149. doi: 10.1371/journal.pone.0183149.
22. Patthi B, Kumar JK, Singla A, Gupta R, Prasad M, Ali I, Dhama K, Niraj LK. Global Search Trends of Oral Problems using Google Trends from 2004 to 2016: An Exploratory Analysis. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(9): ZC12–ZC16. doi: 10.7860/JCDR/2017/26658.10564.
23. Lotto M, Ayala Aguirre PE, Rios D, Andrade Moreira Machado MA, Pereira Cruvinel AF, Cruvinel T. Analysis of the interests of Google users on toothache information. *PLoS One.* 2017. 19; 12(10): e0186059. doi: 10.1371/journal.pone.0186059.
24. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G, Favaloro EJ. Direct oral anticoagulants: analysis of worldwide use and popularity using Google Trends. *Ann Transl Med.* 2017; 5(16): 322. doi: 10.21037/atm.2017.06.65.
25. Schootman M, Toor A, Cavazos-Rehg P, Jeffe DB, McQueen A, Eberth J, Davidson NO. The utility of Google Trends data to examine interest in cancer screening. *BMJ Open.* 2015. 8; 5(6): e006678. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006678.
26. Phelan N, Davy S, O'Keefe GW, Barry DS. Googling in anatomy education: Can google trends inform educators of national online search patterns of anatomical syllabi? *Anat Sci Educ.* 2017; 10(2): 152–159. doi: 10.1002/ase.1641.
27. Using Google Trends data for research? Here are 6 questions to ask. Dostęp w Internecie: <https://medium.com/@pewresearch/using-google-trends-data-for-research-here-are-6-questions-to-ask-a7097f5fb526>. Dostęp 5.10.2019.
28. What Google Trends Teaches Us About When to Trust Data. Dostęp w Internecie: <https://www.semrush.com/blog/what-google-trends-teaches-us-trust-data/>. Dostęp 5.10.2019.

# The safe use of drugs on the example of qualitative analysis of opinions of Internet users about drugs containing the recalled valsartan - an exploratory study

DOI:10.7365/JHPOR.2020.1.1



## Authors:

Damian Świeczkowski<sup>1</sup>  
Piotr Merks<sup>2</sup>  
Milosz Jaguszewski<sup>3</sup>

1 - First Department of Cardiology,  
Medical University of Gdańsk, Poland

2 - Medical Department, Cardinal Stefan  
Wyszyński University in Warsaw, Poland

3 - First Department of Cardiology,  
Medical University of Gdańsk, Poland

## Keywords:

*Internet; Valsartan; Falsified drugs;  
Falsified Medicines Directive; Internet forum*

#### How to cite this article?

Świeczkowski D., Merks P., Jaguszewski M., *IThe safe use of drugs on the example of qualitative analysis of opinions of Internet users about drugs containing the recalled valsartan - an exploratory study.* 2020 [cited YYYY Mon DD];2. Available from: <https://jhpor.com/article/2236-the-safe-use-of-drugs-on-the-example-of-qualitative-analysis-of-opinions-of-internet-users-about-drugs-containing-the-recalled-valsartan---an-exploratory-study> DOI: 10.7365/JHPOR.2020.1.1

contributed: 2020-01-11

final review: 2020-03-23

published: 2020-05-09

## Abstract

### Background

The recall of medicines from the pharmaceutical market is one of the most important responsibilities for pharmacists working in community pharmacies ensuring that patients receive medicines of the highest quality and safety. The aim of the study was to evaluate how Internet users in Poland perceived recall of valsartan. The study was conducted as a qualitative analysis of opinions posted on Internet forums. The study is an exploratory in its nature.

### Methods

The study was conducted as a qualitative analysis of opinions posted on Internet forums. Thematic analysis was used and the data was coded to generate codes and categories, and subsequently to identify patterns between above-mentioned elements. The initial categories were organized and aggregated in themes. Posts were coded until theoretical saturation was achieved. All selected Internet forums were dedicated to laypeople and professionally-oriented platforms were excluded from our investigation. Moreover, to achieve full anonymity, we do not provide any additional details about investigated platforms, e.g. website name.

### Results

Three themes were identified:

- i) impact of falsified medicines on the health status (abbreviated as 'health status'),
- ii) responsibility of the pharmaceutical industry and government agencies ('responsibility'),
- iii) legal issues, e.g. consequences and repercussions of introducing poor-quality medicines into routine clinical usage ('legal issues'). In general, posts were highly emotional. Health and responsibility were motives mostly highlighted in posts.

### Conclusions

Recall of medicines from the market has been widely described on the Internet forums. Patients expressed doubts about the impact of recalled medicines on health, raised the issue of the responsibility of persons and institutions involved in pharmaceutical distribution, and finally mentioned legal repercussions of undesirable actions on the pharmaceutical market. Further, more representative studies are warranted.

## Introduction

The recall of medicines from the pharmaceutical market is one of the most important responsibilities for pharmacists working in community pharmacies ensuring that patients receive medicines of the highest quality and safety, and unwanted medicines are eliminated from pharmaceutical distribution in a reasonable time.<sup>[1]</sup> Patients should be convinced that they use medicines produced aligned with well-accepted standards. On the other hand, the recall of medicines, particularly when it concerns a significant part of stock available on the market and is conducted urgently, may affect patients' trust for treatment, physicians and pharmacists. Community pharmacy is the place in the chain of pharmaceutical distribution, which is the most crucial in the recall of medicines, at least from the patients' perspective.<sup>[2]</sup> Due to the fact that patients have unrestricted access to pharmacists, in many cases, pharmacists are the first health care providers who need to answer to patients' fears.

Valsartan, angiotensin II receptor antagonist widely used for the treatment of high blood pressure and heart failure, has been commonly used among Polish patients diagnosed with cardiovascular diseases. Since July 2018, the vast majority of brand products has been recalled from the Polish market due to contaminated ingredients, mostly produced in China.<sup>[3]</sup> This situation was widely discussed in nationwide media.<sup>[4,5,6]</sup> Medicines containing valsartan have been recalled not only from the Polish market, but also from the United Kingdom, and from the United States of America and was confirmed by an official statement issued by the European Medicines Agency.<sup>[7,8,9]</sup>

Despite the fact that patients have access to valsartan provided by other producers under varied brand names, this recall might have affected patients' attitude to pharmacotherapy, subsequently leading to lower adherence. With the advent of new technology, patients can share their opinions and feelings on the Internet extensively. Although opinions posted on the Internet belong to this part of society which is able to use new media actively, we cannot underestimate the Internet as a valuable source of information about patients' feelings in general.<sup>[10,11]</sup>

Considering that patients' belief might affect adherence to recommended therapies, Internet forums contain useful information, which scientists and healthcare providers can use to design more effective interventions aimed at improving adherence. From a scientific perspective, studies based on opinions expressed by Internet users have been more and more frequently conducted recently. In the light of above-mentioned issues, the aim of this study was to evaluate how Internet users in Poland perceived recall of valsartan. The study was conducted as a qualitative analysis of opinions posted on Internet forums. The study is an exploratory in its nature.

## Materials and methods

Since in social studies data used in qualitative research can be defined in various ways, and include a relatively broad spectrum of data, to fulfill the aim of this study, and to adopt a proper methodological approach, we classified posts posted in the Internet forums as a primary unit of investigation. We believe that these kinds of 'documents' can tell us insightful information about social setting and reflects the way in which people perceive a particular problem, in this case, the drug recall from the market. We decided to use a thematic analysis as a method which reduces the amount of data in a systematic and flexible way and is mostly focused on the description of the content, rather than generating new theories or concepts. The researchers investigated forums to find rich cases providing new insights and widen researchers' perspectives on the aim of the study. Only posts that were classified as 'rich' were copied and analyzed. At the initial stage, extracted posts (60 posts) were coded in order to generate codes and categories, and subsequently to identify patterns between the above-mentioned elements. In order to generate codes and categories correctly and immerse deeply in collected materials, our search was based on the 'semantically meaningful units', predominantly words, phrases, and sentences underlying the aim of our study. Moreover, we analyzed almost solely contextual context. Textual (linguistics) context is highlighted only if it is necessary to understand more nuanced messages. The initial categories were organized and aggregated in themes. Codes and categories were identified separately by the members of the research team (DŚ, PM) and discussed collectively until consensus regarding themes was achieved. A constant comparison approach was used during the whole procedure. As it is widely used in a qualitative study, we collected posts until new categories were not generated (theoretical saturation).<sup>[12,13]</sup> Categorization was immersed in an inductive approach and we based purely on topics revealed from analyzed material. To maintain high ethical standards, we decided to collect posts only from Internet forums which are accessible without obligatory registration, both from users' and

readers' perspective. Taking into consideration current ethical standards in social media research, forums unprotected by passwords with the possibility of open discussion, should be considered as public Internet space. Since the matter of our study was not sensitive and we provided an English translation of originally Polish pieces of texts, fragments were left untouched without paraphrasing.<sup>[14]</sup> All selected Internet forums were dedicated to laypeople, and professionally-oriented platforms were excluded from our investigation, a primary exclusion criterion. Internet forums were selected after an initial screening based on the Google search engine; moreover, the research team agreed to include in the final analysis all initially selected platforms. In summary, we analyzed five Internet forums. The data was extracted in the first two weeks of May 2019. Several combinations of search terms were used; although, valsartan recall should be considered as the most important one (including various brand names instead of the general term). Moreover, to achieve full anonymity, we did not provide any additional details about investigated platforms, e.g. website name. The extracts were provided without users' login; moreover, due to the fact that the lexical form of verbs in the Polish language makes it possible to distinguish gender, in order to achieve full anonymity we decided to unify the gender and not to distinguish it in the translations into English. To describe our findings, we decided to use the term 'patient' not 'respondent' or 'participant' in order to emphasize the clinical significance and to emphasize humanistic approach so important in qualitative inquiries. When necessary, the vulgarisms and obscene expressions were removed from the extracts. All trade names and producers were deleted from extracts. Extracts were translated by a bilingual person, American Native Speaker (L1 English, L2 Polish), with medical background and both clinical and scientific experience. The study used the term recall/recalled, the strictly correct term, describing recall based on temporary safety, which can be contrasted with the full withdrawal, as in the case of Rofecoxib withdrawn from the market due to serious cardiovascular adverse events.<sup>[15]</sup>

## Results

In general, posts were highly emotional. Patients had a lot of doubts about further treatment, quality of care, and further pharmacotherapy. Some posts highlighted a lack of drug quality, both from the perspective of insufficient legal regulations ensuring the suitable quality of medicines, as well as standards used during manufacturing and proper supervision provided by external institutions, e.g. pharmaceutical supervision guaranteed by an authorized national agency. Three themes were identified:

- i) impact of falsified medicines on the health status (abbreviated as 'health status'),

ii) responsibility of the pharmaceutical industry and government agencies ('responsibility'),  
iii) legal issues, e.g. consequences and repercussions of introducing poor quality medicines into routine clinical usage ('legal issues'). Health and responsibility were motives mostly highlighted in posts. In **Table 1**, we attached appropriate extracts from data.

Patients emphasized the relationship between long-term use of falsified medicines with potential health-related consequences. In some posts, we can find information about a different class of medicines, e.g. statins. Patients connected recall of medicines containing valsartan with the overall lack of evidence-based recommendations regarding pharmacotherapy. In patients' opinion, recall leads to decrease in confidence, even substantial erosion of trust, particularly for 'big pharma', the synonym widely used to describe not only the pharmaceutical industry, but also a connection between pharmaceutical manufacturers and government, or in wider perspective authorities involved in the drug supervision. However, some patients were more neutral in their opinions. They suggested that there was no detailed information about the reason for recall, even more; there was no established relationship between taking 'falsified' medicines and health-related consequences. What is interesting and may have further scientific and educational consequences, patients linked almost automatically recall of medicines from the market with falsified medicines, which is not correct according to the current legal framework existing in European Union. The recall of medicines due to the lack of quality and incompatibilities between legal portfolio and production was associated with the recall of medicines because of the potential risk of falsification, i.e. introducing to the market illegal medicines of unknown origin. Moreover, patients considered generic substitution as one of the reasons for drug recall. The results are summarized in **Table 1, extracts from 1 to 7**.

The second theme identified during our investigation is associated with the potential liability of the pharmaceutical industry. Both themes 'health status' and 'responsibility' are interconnected. For some patients, the consequence of taking poor quality medicines may lead to the development of cancer. The legal liability, however, is not only limited to the pharmaceutical industry, which is not clearly described by patients, but should be addressed by individual accountability of persons directly involved in the control of drug quality, or those who are responsible for lawmaking. The relationship between taking recalled medicines and occurrence of serious clinical condition, e.g. cancer is noticed in analyzed material, frequently in terms of the credibility of the pharmaceutical industry. Finally, some patients indicated that community pharmacy is the place where recalled medicines should be returned, and financial compensation should be distributed among

patients, at least refund of medicines value. Pharmacists were considered as health care providers who should answer this need (**Table 1, extracts from 8 to 12**).

Finally, legal issues were one of the most important themes in analyzed data. Patients indicated that a lawsuit against pharmaceutical companies should be considered as a justified legal action in order to protect own rights, but also the rights of all patients who need to be sure that medicines used on the market are safe. Moreover, the bureaucracy was considered as a reason for the necessity of introducing medicines obtained manufactured outside Poland borders, in this case from China. In conclusion, in the patients' opinion, red tape impeded innovation in Poland. Once more time, the use of statins was expressly invoked by patients as an example of abuse against patients due to the 'big pharma' manipulation (**Table 1, extracts from 13 to 16**).

As it was mentioned before, identified themes are interconnected, and boundaries between them are sometimes slightly vague, as it may happen in studies immersed in a qualitative approach. Undoubtedly, fear of the negative effects of medicines on health is connected with a willingness to take more formal legal actions; this need was highly anticipated in analyzed material and even in one case patients informed about a real lawsuit against the pharmaceutical industry. It might seem that the common denominator is a willingness or, more precisely speaking, a deep need for searching people or institutions responsible for introducing medicines of questionable quality into routine clinical settings.

## Discussion

Our study revealed that massive recall of medicines containing valsartan from Polish market has been noticed by Internet users and is associated with substantial fear and doubts regarding further treatment and quality of medicines. The study is only exploratory in its nature and immersed in a qualitative approach, findings could be considered as a starting point for further research. Apart from building a more substantiated theoretical background, the study can lead to more practical implications. We can assume that massive drug recall should be accompanied by nationwide campaigns aimed at increasing public awareness about the potential consequences of unexpected actions on the pharmaceutical market. Whereas drawing up the range of educational campaigns is beyond the scope of this paper, we should, at least briefly, highlight that community pharmacies should be considered as the most suitable place for this kind of actions. Furthermore, among other roles of pharmaceutical care, education has been widely noticed as one of the most useful from patients' perspective due to unrestricted access to pharmacists in the vast majority of well-developed countries.<sup>[16]</sup>

The study revealed substantial lack of patients' trust not only in health care providers but also in the basis of clinical care – the efficacy and safety of medicines supported by evidence from clinical trials and post-marketing observation. Halepian et al confirmed that trust in physicians among patients diagnosed with diabetes influenced adherence to insulin regimen; patients who trusted physicians had a lower level of distress and a higher level of adherence score based on results obtained from the questionnaire Problem Areas in Diabetes Questionnaire (PAID).<sup>[17]</sup> Similar findings were observed in a study conducted by Linetzky et al who noticed that not only trust in physicians but the overall quality of the relationship between physicians and patients, particularly physicians' commitment, had significantly affected adherence and achieved outcomes, e.g. glycemic control.<sup>[18]</sup> Numerous studies are consistent with this observation, not only among diabetic patients but also among other chronically ill patients.<sup>[19,20,21]</sup> Slightly different findings were observed in the study conducted among HIV-positive patients. Though a lack of patients' trust was not associated with better outcomes, patients with a more positive attitude to health care team had been longer under specialized HIV care.<sup>[22]</sup> Further studies are needed to confirm the relationship between patients' trust and adherence. Our study, however, might be considered as a helpful voice in the current discussion.

Careful analysis of Internet forums can have substantial clinical implications. The analysis of posts published by sunbed users led to a more serious attitude towards critical comments from followers of extensive sunbathing and changed the directions of discussions among those who are involved in promoting pro-healthy life habits.<sup>[23]</sup> Some patients considered Internet forums as an important source of information about the disease and the place where those living with the disease can share experience in an anonymous way.<sup>[24]</sup> To some extent, we can also assume that Internet forums are the contemporary ways of exploring own dissatisfaction and distress.<sup>[25]</sup> In this case, we observed that patient were eager to share opinions on the legal consequences of unexpected drug recall, and poor quality of disseminated medicines.

Some study limitations should be briefly highlighted. As it was mentioned before, opinion expressed on the Internet forum might not be representative to the whole generation. Still, an important part of the population does not have access to the Internet and is not willing to share their opinions publicly. However, due to the fact that the study is exploratory, furthermore representative studies are needed in order to achieve higher generalization. Moreover, the study is immersed in a qualitative approach; thus, the primary aim of the study is not to collect a large sample of data, rather to collect rich data supported by 'thick' description. The aim of a qualitative

study is to generate a hypothesis, not to test pre-defined assumptions. Finally, some aspects of the methodology applied in our study are consistent with techniques typical for grounded theory, e.g. theoretical saturation. However, it is worth remembering that some features of grounded theory are used in different qualitative techniques, as in this case. In addition, comments were translated from Polish into English, which might be associated with some discrepancies, probably in the semantic context. We tried to achieve the highest possible quality of translation, which was conducted by bilingual American Native Speaker (L1 English, L2 Polish), who has lived a substantial amount of time in both cultures. Moreover, all authors of the current article are proficient non-native English speaker with clinical and scientific experience.

## Conclusions

Recall of medicines from the market has been widely described on the Internet forums. Patients expressed doubts about the impact of recalled medicines on health, raised the issue of the responsibility of persons and institutions involved in pharmaceutical distribution, and finally mentioned legal repercussions of undesirable actions on the pharmaceutical market. Further, more representative studies are warranted.

### CONFLICTS OF INTEREST

None.

**FUNDING** This study did not receive any funding.

### LIST of ABBREVIATIONS

HIV - Human Immunodeficiency Virus  
 PAID - Problem Areas in Diabetes Questionnaire  
 UK – United Kingdom  
 USA – United States of America

Table 1. Identified themes and extracts from data.

Theme	Nr	Extracts
Health status	1	I always felt bad after taking valsartan, but the informational leaflet insisted that it was a good medication. I have 3 cancers - in my reproductive organs, breasts and bone. I also used statins from X Company, also carcinogenic, they kept insisting cholesterol needs to be gotten rid of, while they made good money off of us.
	2	No risk to the patient, but since the results were out of proper metrics, now the product is disqualified. At the moment, there is no reason to worry, especially since the medications have put on hold from being sold and were not immediately recalled from the market.
	3	I've been using these medications for about 6 years. What now? Do you even know what you can actually take? It's a scandal!
	4	I have already used up two packets from the recalled series and I am still alive, so what - I should stop taking them now?
	5	As long as they are only stopped, not recalled, we do not know what is going on and how it happened. There is no reason to make a fuss. For 4 years, nothing happened, they were checked on a regular basis, now some faulty delivery of raw material happened, what can we do about it... it happens.
	6	I bought this terrible series of medication for my whole vacation time. At the pharmacy, they said not to take it and to go get a new prescription and now I am 500 kilometers from my family doctor because I went away for the summer. I will be treating myself with herbal remedies, which cannot hurt me.
	7	All patients who took medications with valsartan, I mean these cheap substitutes (proposed in pharmacies) should go for oncological consultations. Especially the stomach, the liver. Pharmacies must exchange the medicine for free, but people, be sure they are changing it for the original medication and not a fake, because this is how it ends later.
Responsibility	8	I have been taking this medication for many years. We are experimental rats. They're producing these medications for big money. Doctors are prescribing them to us, because they also get money from this. Only us - the patients, are the victims. Who will refund us for the medications purchased? Who will check the side effects of these Chinese drugs.... While we believe in them and take them.
	9	I have a case with Company X for poisoning me with cholesterol-lowering drugs. I have had oncological surgeries. Scientists write that artificial cholesterol lowering is life-threatening, and now it has happened to me. Now, even high blood pressure drugs are carcinogenic.
	10	Absolutely, in each pharmacy there should be refunds of contaminated medications and a monetary refund. It's a disgrace that such a rich pharmaceutical industry is able to make such dirty tricks. Only money matters, not our health.
	11	I took drugs recalled from circulation for the past four years and now what? Who should I blame?????
	12	And what about those people who have already taken this for over two years, I mean, they basically poisoned them. It's a scandal. I took medicine X for several years. No one from GIF controls what is in these drugs? What ingredients, where they come from? And what? The matter is quiet, and the pharmaceutical concerns, what about them? And for us, patients? You can't return the medicine to the pharmacy, I asked today.
Legal issues	13	Patients should file charges in a group and not return the medications so that there will be samples for analysis without any coverup. Pharmaceutical companies are fattened up to the limits, they have money to pay for it [settlements].
	14	And why have all these regulations, when it ends up with such cases anyway? After all, it's this excess of bureaucracy that leads to the fact that companies prefer to import from China. Europe does not produce anything of value because there are too many restrictions here.
	15	Poles, start filing court cases for damages. I'm appealing also to those, who had their cholesterol lowered [with drugs], this is a crime. Cholesterol can not be killed, and statins according to Scientists should not be allowed as drugs at all, they are also a poison, but pharma schemers have now come up with the idea that statins will fight cancer.
	16	Compensation, for taking poison, I thought I was curing myself, and I have been poisoning myself for 4 years with this medication, we should file a collective lawsuit.

## References

1. Merks P, Swieczkowski D, Cwalina N, Słomiak K, Jaguszewski M. The disposal of unused and/or out of date medications in the community pharmacy setting in Poland – a challenge for pharmaceutical public health and pharmaceutical care. Journal of Health Policy and Outcomes Research. 2016(2):64-69. doi:10.7365 / JHPOR.2016.2.7.
2. Best practice to optimize continuity of medicines supply. Irish Pharmaceutical Healthcare Association. April 2008. Accessed May 10, 2019.
3. GIF: Kolejne leki na nadciśnienie zawierające valsartan wstrzymane i wycofane z obrotu :: MedExpress.pl. <http://www.medexpress.pl/gif-kolejne-leki-na-nadcisnienie-zawierajace-wal>

sartan-wstrzymane-i-wycofane-z-obrotu/72291. Accessed May 10, 2019.

4. Leki na nadciśnienie zawierające Walsartan wycofane z obrotu. Nowe decyzje GIF o lekach [LISTA] | Gazeta Pomorska. <https://pomorska.pl/leki-na-nadciśnienie-zawierające-walsartan-wycofane-z-obrotu-nowe-decyzje-gif-o-lekach-lista/ar/13314428>. Accessed May 10, 2019.
5. Leki niszczące wątrobę, czyli chińska afera z walsartanem. <https://www.termedia.pl/mz/Leki-niszczace-watrobe-czyli-chinska-afera-z-walsartanem,30633.html>. Accessed May 10, 2019.
6. GIF: leki z zanieczyszczonym walsartanem wycofane z obrotu - Z URZĘDU. <http://www.rynekkaptek.pl/komunikaty-urzedowe/gif-leki-z-zanieczyszczonym-walsartanem-wycofane-z-obrotu,29627.html>. Accessed May 10, 2019.

7. Valsartan recall: 4 things patients should know - CNN. <https://edition.cnn.com/2018/07/19/health/valsartan-recall-explainer/index.html>. Accessed May 10, 2019.
8. Widely taken blood pressure drug valsartan recalled | News | The Times. <https://www.thetimes.co.uk/article/widely-taken-blood-pressure-drug-valsartan-recalled-m2cd37s9x>. Accessed May 10, 2019.
9. Update on medicines containing valsartan from Zhejiang Tianyu: company no longer authorised to manufacture valsartan active substance for EU medicines due to presence of NDMA – European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-medicines-containing-valsartan-zhejiang-tianyu-company-no-longer-authorised-manufacture>. Accessed May 10, 2019.
10. Karmen C, Hsiung RC, Wetter T. Screening Internet forum participants for depression symptoms by assembling and enhancing multiple NLP methods. *Comput Methods Programs Biomed*. 2015;120(1):27-36. doi:10.1016/j.cmpb.2015.03.008
11. Jansen NA, Saint Onge JM. An internet forum analysis of stigma power perceptions among women seeking fertility treatment in the United States. *Soc Sci Med*. 2015;147:184-189. doi:10.1016/j.socscimed.2015.11.002
12. Grossohme DH. Overview of Qualitative Research. *J Health Care Chaplain*. 2014;20(3):109-122. doi:10.1080/08854726.2014.925660.
13. Hadi MA, José Closs S. Ensuring rigour and trustworthiness of qualitative research in clinical pharmacy. *Int J Clin Pharm*. December 2015. doi:10.1007/s11096-015-0237-6.
14. Townsend L, Wallace C. Social media research: A guide to ethics. Aberdeen: University of Aberdeen.
15. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med*. 2016;14(10). doi:10.1186/s12916-016-0553-2.
16. Swieczkowski D, Mogielnicki M, Cwalina N, et al. Medication adherence in patients after percutaneous coronary intervention due to acute myocardial infarction: From research to clinical implications. *Cardiol J*. 2013. doi:10.5603/CJ.a2016.0048.
17. Halepian L, Saleh MB, Hallit S, Khabbaz LR. Adherence to Insulin, Emotional Distress, and Trust in Physician Among Patients with Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):713-726. doi:10.1007/s13300-018-0389-1.
18. Linetzky B, Jiang D, Funnell MM, Curtis BH, Polonsky WH. Exploring the role of the patient-physician relationship on insulin adherence and clinical outcomes in type 2 diabetes: Insights from the MOSAIC study. *J Diabetes*. 2017;9(6):596-605. doi:10.1111/1753-0407.12443.
19. Tran DQ, Barry V, Antun A, Ribeiro M, Stein S, Kempton CL. Physician trust and depression influence adherence to factor replacement: a single-centre cross-sectional study. *Haemophilia*. 2017;23(1):98-104. doi:10.1111/hae.13078.
20. Schoenthaler A, Montague E, Baier Manwell L, Brown R, Schwartz MD, Linzer M. Patient-physician racial/ethnic concordance and blood pressure control: the role of trust and medication adherence. *Ethn Health*. 2014;19(5):565-578. doi:10.1080/13557858.2013.857764.
21. Nguyen GC, LaVeist TA, Harris ML, Datta LW, Bayless TM, Brant SR. Patient trust-in-physician and race are predictors of adherence to medical management in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1233-1239. doi:10.1002/ibd.20883.
22. Graham JL, Shahani L, Grimes RM, Hartman C, Giordano TP. The Influence of Trust in Physicians and Trust in the Healthcare System on Linkage, Retention, and Adherence to HIV Care. *AIDS Patient Care STDS*. 2015;29(12):661-667. doi:10.1089/apc.2015.0156.
23. Taylor J, Lamont A, Murray M. Talking about sunbed tanning in online discussion forums: Assertions and arguments. *Psychol Health*. 2018;33(4):518-536. doi:10.1080/08870446.2017.1375496
24. Bhamrah G, Ahmad S, NiMhurchadha S. Internet discussion forums, an information and support resource for orthognathic patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2015;147(1):89-96. doi:10.1016/j.ajodo.2014.08.020
25. Nemec M, Kolar T, Rusjan B. Online communities as a new source of exploring patient dissatisfaction. *J Health Organ Manag*. 2018;32(8):962-979. doi:10.1108/JHOM-03-2018-0104