

3. Tossicità finanziaria e prognosi in oncologia. Un problema anche italiano

a cura di F. Perrone – Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori
Fondazione G. Pascale - IRCCS, Napoli

Negli Stati Uniti, dall'altra parte dell'oceano, lo sanno da molti anni. Cancro e soldi non sono, come uno potrebbe immaginare, parole indipendenti l'una dall'altra. Se ti ammali di cancro e hai bisogno di essere curato, una delle prime cose di cui dovrai preoccuparti è che la tua polizza assicurativa sanitaria sia in ordine. E non basta. Perché una quota delle spese dovrai quasi sicuramente sostenerle di tasca tua. In genere si tratta del 20%. Non sembra molto. Ma il valore delle percentuali dipende dal costo effettivo. E, guarda caso, negli ultimi anni il costo dei trattamenti anticancro è salito e continua a salire vertiginosamente.¹ Trattamenti medici che costano oltre 10.000\$ al mese sono ormai disponibili per la maggior parte delle neoplasie. Alcuni di questi trattamenti funzionano anche bene, ed è una fortuna. Ma se funzionano bene, un anno di terapia costerà oltre 100.000\$ e il 20% di 100.000 corrisponde a quasi la metà del reddito medio di una famiglia americana. Come dire che, per curare il cancro di uno dei componenti della famiglia, tutti quanti gli altri dovranno rivedere il proprio standard di vita, le proprie aspirazioni e la propria disponibilità economica.

Molti studiosi statunitensi su questo hanno scritto negli ultimi 10-15 anni. Sia articoli basati su dati epidemiologici sia, più banalmente ma forse con maggiore efficacia, articoli che equivalgono a vere e proprie grida di dolore. Come la provocazione firmata da Nandita Khera, giovane oncologa americana che con semplicità dichiara di non essere preparata a rispondere ad alcune domande che i suoi pazienti le pongono relativamente ai problemi economici che dovranno affrontare a causa della malattia e delle cure che saranno necessarie. Lei ha studiato medicina, sa rispondere sulla diagnosi, sulla prognosi, sulla terapia e sui suoi effetti collaterali, ma di soldi non ne sa abbastanza. Nessuno all'università gliene ha parlato. Eppure lei sta toccando con mano che alcuni suoi pazienti di fronte al costo delle terapie che potrebbero ricevere preferiscono fermarsi, scelgono di non essere trattati, perché il costo del trattamento lascerebbe la famiglia sul lastrico. Storie, ovviamente strazianti, di madri o padri che preferiscono garantire ai propri figli un reddito sufficiente per continuare a studiare piuttosto che consumare i risparmi della famiglia per guadagnare qualche mese o qualche anno in più di propria sopravvivenza.²

E poi ci sono i dati, quelli oggettivi, non basati sulle emozioni. Il rischio di bancarotta per un cittadino americano che si ammala di cancro è 2,65 volte più alto di un cittadino simile per età e genere non malato.³ E i pazienti con cancro che certificano la propria bancarotta hanno un rischio di morte del 79% più alto rispetto pazienti che non arrivano al fallimento economico.⁴ Basterebbe questo a far tremare i polsi. Ma per completare il quadro si potrebbero citare decine di pubblicazioni scientifiche che dimostrano che le difficoltà economiche peggiorano notevolmente la qualità della vita dei pazienti americani e che i livelli di soddisfazione rispetto alle cure ricevute sono drammaticamente più bassi tra coloro che non riescono a reggerne il costo.^{5, 6}

Molta letteratura, quindi, che si contraddistingue anche per la necessità di utilizzare indicatori più o meno indiretti per misurare lo stress economico prodotto ai pazienti dal cancro e dalle sue cure. Un indicatore indiretto non esisteva e la coscienza di quanto esso fosse necessario è cresciuta nel corso degli anni, insieme alla consapevolezza di quanto rilevante e ampio fosse il problema. Non è, forse, un caso che a breve distanza di tempo siano arrivati alla pubblicazione sia il grido di dolore di Nandita Khera, che il primo strumento specificamente prodotto per misurare la cosiddetta tossicità finanziaria nei pazienti oncologici americani.⁷ Si tratta di un questionario da far compilare direttamente dai pazienti, da cui la definizione di Patient Reported Outcome. Il nome, COST, sembra perfettamente azzeccato. Contiene 11 domande che esplorano le conseguenze psicologiche e le modalità di adattamento del paziente alla crisi economica conseguente al cancro e alle sue cure. È, in altri

termini, uno strumento che stima il fenomeno attraverso la misura delle sue conseguenze, senza indagare sulle sue cause, che vengono sostanzialmente date per scontate: è del tutto ovvio che il cancro produca difficoltà economiche, la domanda a cui lo strumento cerca di dare una risposta è quanto grandi sono queste difficoltà e quale impatto hanno sulla vita delle persone.

In realtà, strumenti aspecifici che indagassero sulle conseguenze economiche del cancro e del suo trattamento ne esistono già da tempo. Ad esempio, il questionario EORTC C30 viene frequentemente utilizzato nelle sperimentazioni cliniche per misurare la qualità della vita dei pazienti affetti da cancro.⁸ Una delle sue 30 domande, la numero 28, recita così: *nell'ultima settimana, la malattia o il suo trattamento le hanno provocato difficoltà economiche?* Le risposte possibili sono quattro: la migliore è "per nulla" la peggiore è "moltissimo", quelle intermedie sono "un po'" e "abbastanza".

Nel 2016, stimolati dall'intenso dibattito scientifico, abbiamo quindi deciso di rivedere i dati che avevamo raccolto negli anni precedenti in numerose sperimentazioni cliniche promosse dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli. In particolare, abbiamo selezionato tutte le sperimentazioni le cui analisi principali fossero già state pubblicate e in cui avessimo utilizzato il questionario EORTC C30. Si tratta di 16 sperimentazioni condotte tra il 1999 e il 2015, a cui hanno partecipato 3760 pazienti, affetti da tumori del polmone o della mammella o dell'ovaio. Già al primo questionario, prima di iniziare la terapia medica, il 26% dei pazienti segnalava difficoltà economiche di grado variabile (da "un po'" a "moltissimo") e non sorprende che questi pazienti fossero quelli la cui autovalutazione della qualità di vita globale (attraverso altre domande dello stesso questionario) forniva le stime peggiori. Più preoccupante è il fatto che le difficoltà economiche basali condizionavano negativamente la possibilità che i pazienti avessero, nei mesi successivi, un beneficio della terapia sulla qualità di vita. Infatti, la probabilità di questi pazienti di non avere alcun beneficio sulla qualità di vita era del 35% più alta rispetto ai pazienti senza problemi economici all'ingresso dello studio.

Ma c'è di peggio. Poiché il questionario EORTC C30 veniva somministrato ai pazienti non solo all'ingresso nello studio ma anche ogni 3-4 settimane, vale a dire prima di ogni ciclo di terapia con poche variazioni dello schema di somministrazione tra i vari studi, abbiamo potuto descrivere l'andamento della risposta alla domanda 28 nel corso del trattamento. Operativamente, abbiamo definito come "tossicità finanziaria" il peggiorare della risposta in corso di trattamento. Con questa definizione, il 22.5% dei pazienti aveva tossicità finanziaria. E l'analisi di sopravvivenza ha dimostrato che questi pazienti hanno avuto un rischio di morte nei mesi e anni successivi del 20% più alto rispetto a quelli senza tossicità finanziaria in corso di trattamento. Un dato la cui solidità è confermata, oltre che dal fatto che tutte le analisi sono state corrette in modelli multivariati che tenevano conto di possibili fattori di confondimento, anche dal fatto che le numerose analisi di *sensitivity* prodotte hanno tutte confermato il risultato principale.⁹

Inutile dire che non ce lo aspettavamo, dal momento che i pazienti avevano partecipato a sperimentazioni promosse e realizzate all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e non avevano dovuto in alcun modo contribuire al costo dei trattamenti antineoplastici, tutti forniti gratuitamente dal servizio pubblico. E pur accettando che, a prescindere dal non dover sostenere costo dei farmaci e delle cure principali, ci potesse essere un contraccolpo economico, non immaginavamo che esso riguardasse un paziente su cinque; e, soprattutto, non immaginavamo che tale contraccolpo si potesse riverberare in un peggioramento della prognosi.

Tuttavia, i nostri risultati non sono in assoluto sorprendenti poiché sono coerenti con quanto già dimostrato negli Stati Uniti. Esiste un problema di difficoltà economica per chi ha un cancro. Tale difficoltà rappresenta uno svantaggio nel perseguire un miglioramento della qualità della vita con i farmaci antitumorali. Inoltre, una quota rilevante di pazienti vede peggiorare le proprie difficoltà economiche durante la terapia e tale peggioramento è un segnale predittivo di un maggior rischio di mortalità nei mesi e negli anni successivi.

Sia chiaro, la stima di incremento del rischio di morte trovata nei nostri pazienti è di gran lunga inferiore a quella pubblicata negli Stati Uniti (20% contro 79%). Pur non potendo ovviamente fare confronti diretti, è ragionevole pensare che la dimensione ridotta di questo effetto negativo sia la positiva conseguenza dell'esistenza in Italia

di un SSN pubblico. E non si può, in questo senso, che augurare lunga vita al Servizio Sanitario Nazionale. Non c'è dubbio però che qualche riflessione critica vada fatta. Anche perché la dimensione del peggioramento del rischio di morte tra i pazienti con tossicità finanziaria è simile alla dimensione dell'effetto benefico di alcuni nuovi farmaci. E se un rapporto causa-effetto esistesse, anche solo parziale, è del tutto chiaro che prevenire o "curare" la tossicità finanziaria, potrebbe avere un effetto positivo sulla prognosi dei pazienti, quasi quanto un farmaco, ma sicuramente senza effetti collaterali.

Ma come sempre, per poter instaurare una buona strategia terapeutica è necessario chiarire i dettagli della diagnosi. In questo senso, i dati che abbiamo pubblicato nel 2016 non forniscono dettagli sufficienti. Le stime di difficoltà economiche derivano da uno strumento aspecifico, non progettato per esplorare nel dettaglio le cause e le conseguenze delle difficoltà economiche. Troppo poco per poter con forza proporre azioni correttive, al di là di quelle che il buon senso può suggerire. Per questo motivo, nel dicembre 2016, abbiamo iniziato un progetto di produzione di uno strumento specifico italiano applicando la metodologia internazionalmente riconosciuta come la più valida per la produzione di strumenti adatti alla autovalutazione da parte dei pazienti. Si tratta di un percorso complesso, che parte da una prima fase di elicitazione dei concetti rilevanti attraverso un intenso coinvolgimento dei pazienti, degli esperti e degli addetti ai lavori; successivamente i concetti rilevanti vengono trasformati in forma di domande, di cui si valutano le proprietà psicometriche; per arrivare, dopo numerosi passaggi, ad un questionario che si potrà poi validare in studi clinici prospettici.

È un progetto impegnativo, che si sta svolgendo con il contributo della maggiori società scientifiche oncologiche italiane (AIOM, CIPOMO), dei gruppi cooperativi oncologici (FICOG) ed onco-ematologici (GIMEMA), oltre che, ovviamente, con il contributo di AIMaC e FAVO. Ci auguriamo che venga fuori uno strumento concettualmente diverso da quello prodotto negli Stati Uniti. In particolare, poiché in Italia non è ovvio che una diagnosi di cancro debba tradursi in difficoltà economiche, l'augurio è che lo strumento italiano serva non solo a misurare le modalità di adattamento psicologico al problema, ma aiuti anche a identificarne le cause, i fattori determinanti. Se questo sarà il caso, vorrà dire che avremo prodotto uno strumento in grado di mettere a fuoco quali elementi del sistema sanitario richiedono di essere rivisti allo scopo di contrastarne gli effetti negativi.

Un Sistema Sanitario Nazionale buono come il nostro ce l'hanno in pochi in Europa. Ma senza dubbio esso è messo a dura prova dai tagli e dai mancati investimenti, causati dalla crisi economica che ha colpito l'Italia come e forse più di altri Paesi Europei. E non va taciuto che l'aumento irragionevole del prezzo dei farmaci in ogni caso incide negativamente, sia pure in maniera indiretta, poiché sottrae attenzione e risorse ad altri capitoli della spesa sanitaria che sono probabilmente molto rilevanti ai fini della qualità reale e percepita dell'assistenza. In questo senso, i nostri dati rappresentano un campanello d'allarme che ci costringe a riflettere sul fatto che buona sanità non significa solo mettere farmaci a disposizione dei medici e dei pazienti.

Bibliografia

1. Mailankody S, Prasad V. Five Years of Cancer Drug Approvals: Innovation, Efficacy, and Costs. *JAMA Oncol*2015; **1**(4): 539-40.
2. Khera N. Reporting and grading financial toxicity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*2014; **32**(29): 3337-8.
3. Ramsey S, Blough D, Kirchoff A, et al. Washington State cancer patients found to be at greater risk for bankruptcy than people without a cancer diagnosis. *Health aff*2013; **32**(6): 1143-52.
4. Ramsey SD, Bansal A, Fedorenko CR, et al. Financial Insolvency as a Risk Factor for Early Mortality Among Patients With Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*2016; **34**(9): 980-6.
5. Chino F, Peppercorn J, Taylor DH, Jr., et al. Self-reported financial burden and satisfaction with care among patients with cancer. *Oncologist*2014; **19**(4): 414-20.
6. Lathan CS, Cronin A, Tucker-Seeley R, Zafar SY, Ayanian JZ, Schrag D. Association of Financial Strain With

- Symptom Burden and Quality of Life for Patients With Lung or Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; **34**(15): 1732-40.
7. de Souza JA, Yap BJ, Hlubocky FJ, et al. The development of a financial toxicity patient-reported outcome in cancer: The COST measure. *Cancer* 2014; **120**(20): 3245-53.
 8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**(5): 365-76.
 9. Perrone F, Jommi C, Di Maio M, et al. The association of financial difficulties with clinical outcomes in cancer patients: secondary analysis of 16 academic prospective clinical trials conducted in Italy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2016.