
Aspetti economici nell'impiego della chemioterapia orale versus quella infusione. Il ruolo di Vinorelbine orale nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC)

Giorgio L. Colombo^{1,2}

Mauro Caruggi³

Diego Cortinovis⁴

Sergio Di Matteo¹

Luca Morlotti²

Chiara Ottolini³

¹SAVE Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

³Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio, Varese

²Analytica International, Loerrach, Germany

⁴Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano

ABSTRACT

Navelbine® (Vinorelbine) Oral is an orally administered formulation of chemotherapy (CT) recently introduced in Italy in the treatment of NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) and Metastatic Breast Cancer. The purpose of this study is to evaluate the economic consequences of the impact on pharmacy and nursing time and patient waiting of a switch from IV to oral CT in the treatment of NSCLC.

Cost-minimisation analysis was developed in order to evaluate the times required to deliver IV vinorelbine and oral vinorelbine. The comparison was made in two settings with different patient pathways, in the Cancer Center Unit of Istituto Nazionale dei Tumori, Milan and Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio, Varese. A stopwatch was used to time elements of essential processes (pharmacy preparation and chemotherapy administration) and patient waiting time for the delivery of a single dose of chemotherapy, in order to build an hypothetical diagnostic and therapeutic pathway and to describe different phases, times and costs for each formulation.

Administration of Vinorelbine Oral was less time consuming in both Cancer Centres. In the base case scenario, total costs were € 171,75 for Oral Vinorelbine (60 mg/m²) versus € 214,84 for IV Vinorelbine (25 mg/m²); for Oral Vinorelbine (80 mg/m²) versus IV Vinorelbine (30 mg/m²) costs were € 240,46 and € 232,82 respectively. Productivity loss and patient waiting time were key drivers to our cost minimisation analysis. Results were submitted to a Sensitivity Analysis.

Delivery of oral CT is less resource intensive and time consuming than IV CT and reduces overall patient waiting in hospital. A switch from Vinorelbine IV to Oral formulation with home administration could increase the capacity of the Day-Hospital Unit, the number of prescriptions prepared by pharmacy and thereafter a reduction of the patient waiting list associated to a global cost reduction. The methodology provides a quantitative measure of comparative capacity that could be used as part of future health technology assessments.

INTRODUZIONE

Nei paesi occidentali il tumore del polmone è una delle principali cause di morte con un'incidenza annuale superiore a 1,2 milioni di casi; la forma non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) rappresenta circa l'80% di questa patologia (1).

Le possibilità di un soddisfacente controllo della malattia in stadio metastatico ottenuto con gli agenti citotossici tradizionali (platino o suoi derivati, deriva-

ti della vinca, taxani, antimetaboliti di ultima generazione, ecc.) (2-4) ne hanno suffragato il loro impiego non solo nella popolazione con malattia metastatica, il momento più tipico di utilizzo, ma anche in stadi di malattia più precoci, quali gli stadi II e III dopo chirurgia (5-7), estendendo così le opportunità terapeutiche anche all'area del trattamento adiuvante del paziente.

Vinorelbine, un alcaloide della vinca semi-sintetico, ha dimostrato, quando utilizzato sia quale agente singolo (8, 9) sia in associazione con cisplatino (2-4, 9), di essere uno dei farmaci più attivi nella malattia localmente avanzata/metastatica ed è quindi considerato un trattamento di riferimento per questa patologia. Vinorelbine, oltre ad una documentata attività, ha evidenziato anche un buon profilo di tollerabilità che lo rende indicato anche nel trattamento della popolazione anziana (10, 11), in cui il decadimento fisiologico ed una maggiore incidenza di malattie concomitanti limitano l'uso indiscriminato di altri agenti antitumorali.

Un ulteriore progresso è stato ottenuto con l'introduzione della formulazione orale di Vinorelbine: essa è caratterizzata da una buona e riproducibile biodisponibilità, da una relazione lineare tra AUC e dose somministrata, da una bassa variabilità di assorbimento intra- e inter-pazienti e da un assorbimento che non viene influenzato dall'assunzione di cibi. I dati di farmacocinetica hanno dimostrato che la somministrazione di vinorelbine orale alle dosi di 60 e 80 mg/m² determina una esposizione ematica paragonabile a quella ottenuta con la formulazione iniettabile rispettivamente di 25 e 30 mg/m² (12, 13).

Anche i dati clinici ottenuti utilizzando Vinorelbine orale nel NSCLC metastatico, sia quale agente singolo che in associazione, hanno evidenziato risultati sovrapponibili (Jassem 14, 15), in termini di efficacia e profilo di tollerabilità, alla formulazione iniettabile.

Alle evidenze di tipo farmacocinetico e clinico si aggiungono i vantaggi della somministrazione per via orale che dal punto di vista della qualità di vita del paziente comporta una riduzione dello stress psicologico legato all'infusione e alla dipendenza dal trattamento. Recenti indagini (16, 17), hanno infatti evidenziato la preferenza dei pazienti oncologici per la via di somministrazione orale motivandola con una maggiore sensazione di libertà e minor condizionamento della vita quotidiana.

Inoltre la possibilità offerta dalla chemioterapia orale di poter gestire il trattamento a domicilio, pur con gli opportuni controlli medici, è un aspetto molto importante dal punto di vista del SSN, nella prospettiva di un più efficiente utilizzo delle risorse.

I principali costi sostenuti dall'ospedale in caso di somministrazione endovenosa sono infatti rappresentati, oltre che dal costo del farmaco, anche dai costi per la sua preparazione, somministrazione e vigilanza, tenendo in considerazione il fatto che ogni trattamento farmacologico in ospedale viene effettuato attraverso il lavoro di più figure professionali (medici, farmacisti, infermieri).

Obiettivo della presente indagine è stato quello di valutare le conseguenze economiche associate al diverso percorso organizzativo (tempi e costi connessi alla somministrazione, utilizzo a domicilio della formulazione orale) che la somministrazione di Vinorelbine endovenosa o orale può comportare.

MATERIALI E METODI

Per svolgere la nostra indagine, abbiamo preso come riferimento lo studio inglese condotto da Taylor H. et al. (18) con la metodologia "time and motion". In tale studio veniva calcolato il tempo medio delle varie fasi organizzative (dalla

farmacia al paziente) implicate nella somministrazione di entrambe le formulazioni di Vinorelbine, evidenziando in termini quantitativi il risparmio di tempo ottenuto con la formulazione orale.

Sulla base di un'analisi della letteratura nazionale ed internazionale di studi che hanno valutato gli aspetti farmacoeconomici dell'utilizzo di Vinorelbine nel contesto di diversi sistemi sanitari, è stato quindi ipotizzato un percorso organizzativo relativo all'utilizzo di Vinorelbine orale od endovenosa in pazienti affetti da NSCLC, focalizzando l'attenzione sull'ottava giornata di trattamento.

Le varie fasi del percorso ed i tempi ad esse associati, sono quindi state descritte ed in seguito validate presso due Unità Operative di Oncologia:

- Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano - Oncologia Medica 2.
- Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio (Varese) - Unità Operativa di Oncologia Medica.

Sono state individuate le seguenti fasi:

- Vinorelbine iniettabile: preparazione della soluzione del farmaco, attesa del paziente, somministrazione del farmaco e vigilanza.
- Vinorelbine orale: somministrazione del farmaco.

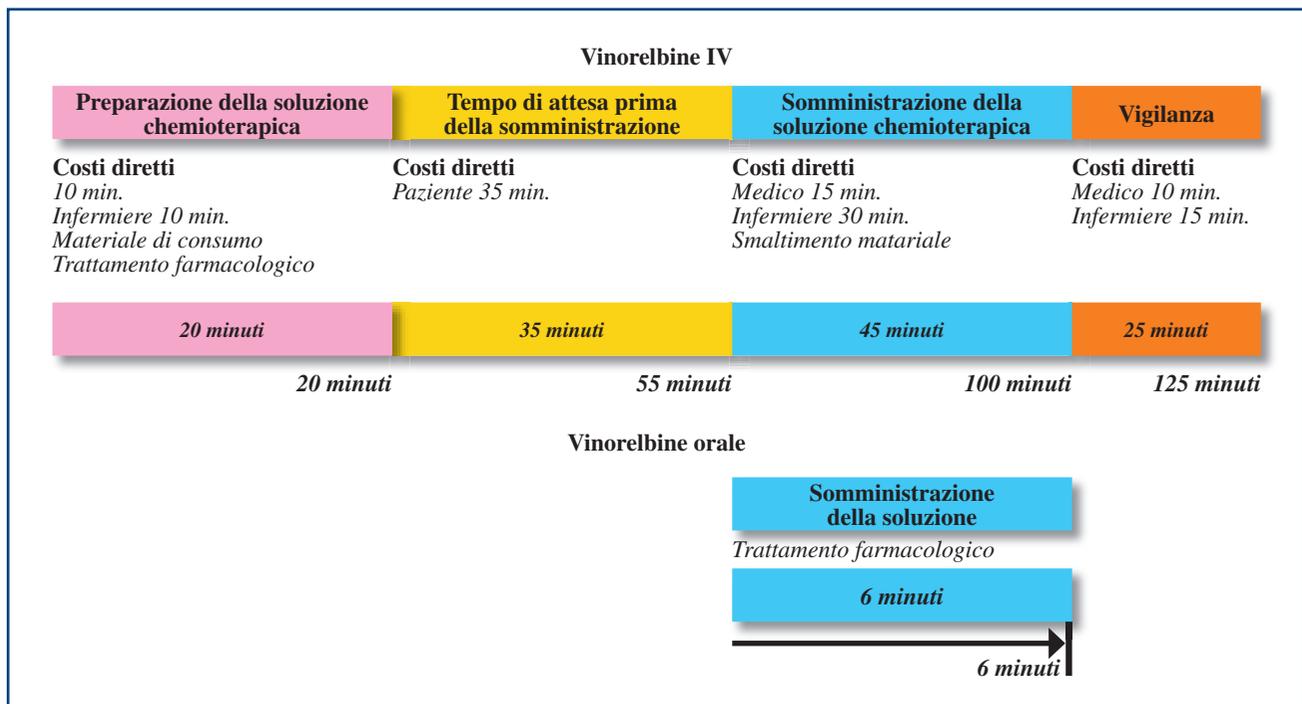
A queste fasi è stata associata una tempistica individuata nei centri in cui è stata condotta l'indagine (Figura 1).

I tempi relativi ad azioni identiche per entrambe le tipologie di somministrazione (prelievo di sangue prima della somministrazione, visita medica) non sono stati considerati essendo fattori indipendenti dal tipo di formulazione.

Nell'analisi globale i dati sono stati elaborati attribuendo a ciascuna fase:

- *costi diretti*: costo della terapia orale o i.v. e costo del personale sanitario (medico, farmacista, infermiere) per le diverse fasi di preparazione, somministrazione e sorveglianza;
- *costi indiretti*: costo dei tempi di attesa del paziente in ospedale.

FIGURA 1
Fasi e tipi di costi della somministrazione di Vinorelbine i.v. ed orale.



Non sono stati considerati tra i costi indiretti quelli sostenuti dal paziente per il trasporto presso la struttura ospedaliera.

Per la valutazione dei costi del trattamento chemioterapico con vinorelbine si è fatto riferimento al Prontuario Farmaceutico 2007.

Il costo/minuto del personale sanitario è stato calcolato come il rapporto tra il costo aziendale sostenuto dalla struttura sanitaria e le giornate di lavoro svolte dalla diverse figure professionali (Fonte: Contratto Nazionale del Comparto Sanitario) (19). Per quanto riguarda il costo/minuto del paziente, inteso come lavoratore, è stato preso come riferimento il costo medio aziendale annuo diviso per i giorni lavorativi (n. 220) valutato dalla Banca D'Italia nei Bilanci delle Famiglie Italiane nell'anno 2004 (20).

Considerato che Vinorelbine orale ha la stessa efficacia della forma iniettabile e che studi di biodisponibilità hanno dimostrato la seguente equivalenza di dosi:

- 60 mg/m² di orale corrispondono a 25 mg/m² di iniettabile;
- 80 mg/m² di orale corrispondono a 30 mg/m² di iniettabile.

È stato possibile effettuare un'analisi a costi differenziali in funzione dei due diversi corrispondenti dosaggi. Per entrambi è stato considerato un caso-base rappresentato da un paziente con una superficie corporea media compresa tra 1,65 m² e 1,74 m², ritenuta quella più frequentemente riscontrabile in questa tipologia di pazienti.

I risultati ottenuti sono stati sottoposti ad analisi di sensibilità per confermare e validare il risultato del caso-base al fine di verificare se l'individuazione del percorso terapeutico, la sua tempistica e i relativi costi determinino una sovrastima o sottostima delle risorse utilizzate, dovute anche alla peculiarità della struttura in cui è stata effettuata la validazione.

RISULTATI

Valutazione dei tempi

Dall'osservazione dello schema delle fasi di somministrazione che le due formulazioni di vinorelbine comportano (Figura 1), appare subito evidente come esista una notevole differenza in termini di tempo quando si impiega il trattamento con vinorelbine orale rispetto a quello per via infusione. Il tempo globale medio di somministrazione della formulazione i.v., suddiviso nelle fasi di preparazione della soluzione chemioterapica (20 minuti), tempo di attesa del paziente prima della somministrazione (35 minuti), somministrazione della chemioterapia (45 minuti) e vigilanza (25 minuti), ammonta a 125 minuti. Per contro, la somministrazione orale richiede per il paziente solo 6 minuti e nessun tempo di attesa in day-hospital per la preparazione. Con la formulazione orale si ottiene quindi un risparmio netto a favore del paziente e della struttura di 119 minuti. Se il trattamento con Vinorelbine orale avvenisse presso il domicilio del paziente, a questo si aggiungerebbe il risparmio del tempo di trasferimento alla struttura ospedaliera quantificato mediamente in 150 minuti con un risparmio totale di 269 minuti per paziente.

Valutazione dei costi

Nella tabella 1 sono riportati i valori unitari utilizzati per il calcolo dei costi globali associati alle varie fasi del processo (cfr. il paragrafo materiali e metodi per le fonti utilizzate) ed il prezzo ospedaliero di vinorelbine i.v. ed orale.

Nella tabella 2 sono presentati i risultati dell'analisi completa relativa al caso-base. Quando si impiega vinorelbine orale alla dose di 60 mg/m² i costi si ridu-

TABELLA 1 - Costi unitari associati alla somministrazione di Vinorelbine i.v. e orale.	
<i>Figura professionale</i>	<i>Costo/minuto</i>
Medico	€ 1,10
Farmacista	€ 1,10
Infermiere	€ 1,10
Paziente	€ 1,10
<i>Formulazione</i>	<i>Prezzo ospedaliero</i>
Navelbine 1 fl. 10 mg/1 ml	€ 17,99
Navelbine 1 fl. 50 mg/5 ml	€ 83,86
Navelbine 1 capsula molle 20 mg	€ 34,35
Navelbine 1 capsula molle 30 mg	€ 51,52

cono, rispetto a vinorelbine iniettabile alla dose di 25 mg/m², del 20% con un risparmio di circa € 43 a somministrazione; con la dose di 80 mg/m² si ha, rispetto alla corrispondente dose di vinorelbine iniettabile di 30 mg/m², un aumento trascurabile dei costi (+ 3% pari a circa € 8).

Tenendo in considerazione che la posologia raccomandata in monochimioterapia prevede una dose di vinorelbine orale di 60 mg/m²/settimana per le prime tre somministrazioni ed un incremento a 80 mg/m²/settimana a partire dalla quarta somministrazione, tranne nei casi di tossicità ematologica severa, un trattamento completo per un paziente (4-6 cicli) (21) consente in ogni caso un risparmio rispetto al trattamento per via endovenosa.

È inoltre importante rammentare che nella valutazione dei costi delle due formulazioni di vinorelbine non si tiene conto dei costi intangibili a favore della forma orale, quali l'assenza di inconvenienti dovuti al fastidio ed al dolore di inserire un accesso venoso, la diminuzione dello stress psicologico causato dalla dipendenza dal trattamento (il paziente lo può effettuare presso il proprio domicilio) e, infine, la mancanza di spese e di disagio per il trasferimento del paziente in ospedale che frequentemente coinvolge degli accompagnatori. Si tratta di aspetti fondamentali che, nonostante l'impossibilità di una loro quantificazione, incidono in modo determinante sulla qualità della vita del paziente.

TABELLA 2 - Costo della somministrazione di vinorelbine (Superficie corporea paziente 1,65 m²-1,74 m²).									
	<i>Costo terapia orale</i>	<i>Dose IV</i>	<i>Costo prep. IV</i>	<i>Costo somm.ne IV</i>	<i>Costo vigilanza IV</i>	<i>Costo farmaco IV</i>	<i>Costo totale sanitario IV</i>	<i>Costi indiretti (paz.)</i>	<i>Totale costo terapia IV</i>
60 mg/m ² orale vs. 25 mg/m ² IV	€ 171,75	42,38	€ 15,32	€ 29,43	€ 17,47	€ 83,86	€ 146,08	€ 68,75	€ 214,83
80 mg/m ² orale vs. 30 mg/m ² IV	€ 171,75	50,85	€ 15,32	€ 29,43	€ 17,47	€ 101,85	€ 164,07	€ 68,75	€ 232,82

ANALISI DI SENSIBILITÀ

In considerazione della variabilità dei percorsi organizzativi all'interno delle diverse strutture ospedaliere, al fine di verificare la validità dei risultati e la consistenza dei risparmi ottenuti con la somministrazione di vinorelbine orale è stata condotta un'analisi di sensibilità aumentando o diminuendo del 20% rispetto al caso base i tempi legati alle varie fasi di somministrazione. I risultati sono espressi nella tabella 3.

Se i tempi di somministrazione della formulazione iniettabile risultassero più alti del 20% rispetto al nostro caso base il risparmio ottenuto con la formulazione orale per ogni singola somministrazione sarebbe confermato per entrambi i dosaggi.

TABELLA 3 - Analisi di sensibilità: costi della terapia in base alla variazione dei tempi medi di somministrazione ($\pm 20\%$).			
	Costo terapia IV	Costo terapia orale	Differenza orale vs. IV
60 mg/m² orale vs. 25 mg/m² IV			
+20%	€ 241,03	€ 171,75	-€ 69,28
Caso base	€ 214,84	€ 171,75	-€ 43,08
-20%	€ 188,64	€ 171,75	-€ 16,89
80 mg/m² orale vs. 30 mg/m² IV			
+20%	€ 259,02	€ 240,46	-€ 18,56
Caso base	€ 232,82	€ 240,46	€ 7,64
-20%	€ 206,63	€ 240,46	€ 33,83

Nel caso in cui in una struttura ospedaliera i tempi di somministrazione dell'i.v. fossero inferiori del 20% rispetto al nostro caso base, la somministrazione di Vinorelbine orale consentirebbe comunque un risparmio a 60 mg/m², mentre comporterebbe una differenza di +33 € rispetto alla corrispondente dose di i.v., per singola somministrazione, al dosaggio più alto.

È opportuno in ogni caso tenere presente che per una corretta valutazione farmacoeconomica occorre considerare il trattamento completo di un paziente, quindi l'insieme dei cicli terapeutici. La particolare posologia di Vinorelbine orale che prevede una modulazione della dose da 60 ad 80 mg/m² e viceversa in base alla mielosensibilità del paziente e le prime tre somministrazioni necessariamente a 60 mg/m², comporta in tutti i casi un bilancio positivo, o per lo meno non di maggior costo, per la formulazione orale anche in strutture ospedaliere specializzate in cui la somministrazione di i.v. può avvenire con tempi totali di somministrazione molto ridotti.

Inoltre è opportuno sottolineare che, solitamente, nella prassi ospedaliera la tendenza è volta verso un aumento dei tempi di somministrazione e di attesa del paziente con conseguente aumento dei costi sanitari diretti relativi al personale medico e paramedico coinvolto nel processo.

Come riportato nella discussione, il risparmio in costi tangibili ottenuto dall'utilizzo della formulazione orale è principalmente funzione dei tempi richiesti per la somministrazione della formulazione endovenosa. Oltre al risparmio in ter-

mini quantitativi esiste anche un risparmio in termini qualitativi. L'utilizzo della formulazione orale consente un miglior impiego del tempo degli operatori sanitari, un decongestionamento del day hospital, una liberazione di risorse a vantaggio della qualità del servizio.

DISCUSSIONE

I vantaggi in termini di praticità che derivano dall'impiego di trattamenti farmacologici somministrabili per via orale sono noti da tempo, come dimostra l'evidenza riscontrata in differenti aree mediche in cui, quando si dispone di una forma orale equivalente a quella iniettabile di uno stesso farmaco, la formulazione per os viene in genere preferita, soprattutto dal paziente. Questa tendenza è stata dimostrata anche nel paziente oncologico, come riportato in alcune indagini (16, 17). In particolare i risultati ottenuti presso l'Istituto Europeo di Oncologia hanno evidenziato che il trattamento con una chemioterapia orale aiutava le pazienti affette da carcinoma mammario a sentirsi "meno malate" e riduceva il loro sforzo nel "combattere" la malattia.

Tuttavia, al di là dell'aspetto etico che pone il paziente come punto di riferimento principale nella gestione globale di un trattamento, il medico si trova a dovere considerare tutta una serie di ragioni, peraltro complesse, articolate e di non facile immediatezza, riconducibili all'ottimizzazione di impiego di risorse umane ed economiche, che certamente possono influenzarlo o condizionarlo nella scelta della somministrazione orale rispetto a quella per via infusionale. Le considerazioni di tipo economico sono quelle che attualmente comportano le maggiori implicazioni per il medico di un day-hospital oncologico o di un reparto di degenza: le continue pressioni e richieste di risparmio esercitate dal SSN lo pongono di fronte a scelte che devono scaturire da precise e documentate analisi dei costi e che non devono essere viziate da fattori esterni. Sfortunatamente, nonostante la farmacoeconomia rappresenti una materia che negli anni recenti ha suscitato l'interesse della comunità medica e degli economisti esperti nel settore, la disponibilità di studi di analisi costo-efficacia validi, esaustivi ed indicativi è ancora abbastanza scarsa e si avverte la necessità di analisi chiare, indiscutibili e circostanziate.

Una prima valutazione farmacoeconomica dell'uso di vinorelbine orale in Italia per il trattamento del NSCLC (22) aveva individuato, nell'ambito degli schemi monochemioterapici più comunemente utilizzati indipendentemente dalla prospettiva adottata (SSN, Ospedale, Pazienti, Società), che l'impiego di vinorelbine somministrata per via orale alternativamente in ospedale al giorno 1 e a domicilio al giorno 8 in un ciclo di 21 giorni era sempre l'alternativa dominante. Tale schedula è risultata la più vantaggiosa anche in una recente analisi farmacoeconomica condotta nell'ambito del SSN del Regno Unito (23) nel confronto con la somministrazione endovenosa di vinorelbine, gemcitabina, paclitaxel e docetaxel.

L'analisi scaturita dalla nostra indagine, volta a valutare in pazienti affetti da NSCLC tempi e costi relativi alla somministrazione all'8° giorno di vinorelbine i.v. oppure orale, mette in evidenza che l'impiego della formulazione orale permette una notevole riduzione dei tempi sia per il paziente che per la struttura ospedaliera e, conseguentemente, dei costi con la possibilità da parte della struttura stessa di ottimizzare le risorse disponibili. Ai costi quantificabili si aggiungono tutti quegli aspetti definiti come costi intangibili o non quantificabili che confluiscono ed influiscono in modo determinante sulla qualità della vita del paziente.

I dati presentati dimostrano inequivocabilmente che la somministrazione di vinorelbine per via endovenosa comporta un maggiore dispendio in termini di risorse e quindi di costi, e che la formulazione orale può creare l'alternativa al trattamento del paziente nel day-hospital o del paziente ambulatoriale. La formulazione orale, infatti, dispensando dalla necessità di una serie di interventi del personale medico e paramedico consente un risparmio non indifferente dei costi relativi al personale preposto a svolgere tali funzioni. Tutto ciò ci induce ad affrontare un interrogativo che è pienamente legittimo porsi ogni qual volta si ragiona di risparmio nei costi di erogazione delle prestazioni, specie nel contesto di organizzazioni sanitarie pubbliche: "Qual è l'utilità di conoscere e contenere il costo di lavoro di singole operazioni quando il costo del personale è, in parte prevalente, un costo fisso per l'ospedale?". Nel nostro caso l'adozione di vinorelbine orale consente, in prima istanza, di liberare delle risorse di lavoro. È naturale chiedersi se questi risparmi siano reali o potenziali, e la risposta dipende dall'uso che si farà dei tempi di lavoro così liberati. Infatti, solo nel caso in cui l'ospedale sia in grado di farne buon uso, si potrà affermare che tale risparmio potenziale si sia trasformato in risparmio effettivo (19). L'impiego di una terapia farmacologica orale verso quella infusione in una realtà ospedaliera dovrebbe determinare contestualmente un adeguamento dei processi organizzativi interni. Questo risulta particolarmente evidente se si considera che le risorse umane, se ben gestite e valorizzate, sono il contributo più prezioso di cui dispone un ospedale, in quanto sono in grado di caratterizzare l'offerta della intera struttura cui appartengono.

Oltre a questi dati reali e quantificabili è doveroso considerare altri aspetti che sono altrettanto importanti quanto i dati scaturiti dalla nostra analisi. Ad esempio, che la formulazione orale non assunta per una qualche controindicazione al trattamento immediato può essere riutilizzata senza sprechi per altri pazienti, che incide in maniera minima sui costi di smaltimento rifiuti e che evitandosi rischi di irritazione venosa o flebiti non comporta eventuale ulteriore aggravio di spesa.

Concludendo, l'insieme di tutte queste situazioni reali legate alla struttura ospedaliera e di quelle legate alla qualità della vita dei pazienti e alla loro sfera psicologica fanno sì che vinorelbine orale rappresenti un'utile, valida e sicura alternativa al trattamento con lo stesso farmaco per via infusione.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer Statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5.
2. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (21): 4285-91.
3. Fossella F, Pereira JF, von Pawel J, et al. Randomized multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (16): 3016-24.
4. Martoni A, Marino A, Sperandi F, et al. Multicenter randomized phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced NSCLC. *Eur J Cancer* 2005; 41: 81-92.
5. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
6. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
7. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.

8. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al. A phase II study of Navelbine (Vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 115-9.
9. Depierre A, Chastang C, Quoix E, et al. Vinorelbine *versus* Vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *Ann Oncol* 1994; 5: 37-42.
10. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.
11. Gridelli C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (5): 362-72.
12. Marty M, Fumoleau P, Adenis A, et al. Oral vinorelbine phase I pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumours. *Ann Oncol* 2001; 12: 1643-9.
13. Bugat R, Variol P, Roche H, et al. The effects of food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 50: 285-90.
14. Jassem J, et al. A multicenter randomized phase II study of oral versus intravenous vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 1375-81.
15. De Lena M, et al. Phase II trial of oral vinorelbine in combination with cisplatin followed by consolidation therapy with oral vinorelbine in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 48: 129-35.
16. Catania C, et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Res and Treat*, 2005; 92: 265-72.
17. Jensen LH, et al. Subjective reasons for patients preference for oral or intravenous vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thor Oncology*, August 2007; vol 2 (8), suppl 4, 12th WCLC.
18. Taylor H, Burcombe R, et al. Assessing the impact on staff resource and patient waiting time of a switch from IV to oral chemotherapy: time and motion model for HTAs. *NCRI* 2005.
19. Bondonio P, Eandi M. Tempi e costi di lavoro associati al trattamento farmacologico: analisi di alcune opportunità di risparmio. *Farmeconomia* 1995; vol. 2, N. 3.
20. Banca D'Italia. Bilanci delle famiglie italiane nell'anno 2004; Anno XVI, N. 7, 17, Gennaio, 2006.
21. D. Pfister, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J of Clin Oncology*, Jan 2004; vol. 22 (2).
22. Ravera S, Mantovani LG. Valutazione farmaco-economica dell'uso di vinorelbine orale In Italia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule. 1 minute in *Pharmacoeconomics*, 2005 Adis International Ltd, Italy.
23. Le Lay K, Myon E, Hill S, et al. Comparative cost-minimisation of oral and intravenous chemotherapy for first line treatment of non-small cell lung cancer in the UK NHS system. *Eur J Health Econ*. 2007 Jun; 8 (2): 145-51.